

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring

**DIAGNOSTIK, THERAPIE UND HISTOLOGIE
DES SCHILDDRÜSENCARCINOMS.**

**Eine 161-Fall-Studie des Krankengutes der
Chirurgischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin von 1969-1982.**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katrin Kaufmann
aus Potsdam

1984

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin,
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring

DIAGNOSTIK, THERAPIE UND HISTOLOGIE
DES SCHILDDRÜSENCARCINOMS.

Eine 161-Fall-Studie des Krankengutes der
Chirurgischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin von 1969-1982.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Katrin Kaufmann
aus Potsdam

Referent: Prof. Dr. med. R. Häring

Korreferent: Prof. Dr. med. P. Freyschmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.1.1985

MEINEM VATER

GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ZIELSETZUNG	3
3.	PATIENTENGUT UND METHODIK	4
4.	ERGEBNISSE	5
4.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	5
4.2.	Häufigkeit des Carcinoms pro Jahr	6
4.3.	Letalität	7
4.4.	<u>Anamnese</u>	8
4.4.1.	Frühere Radiatio	8
4.4.2.	Zweitcarcinom	8
4.4.3.	Symptome	9
4.4.4.	Dauer der Symptome	9
4.4.5.	Struma- und Knotenanamnese	10
4.5.	<u>Diagnostik</u>	12
4.5.1.	Klinische Untersuchung	12
4.5.2.	Schilddrüsenszintigraphie	13
4.5.3.	Laboruntersuchungen	13
4.5.3.1.	Alkalische Phosphatase	14
4.5.3.2.	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	14
4.5.4.	Nuklearmedizinische Untersuchung	15

	Seite
4.5.5. Radiologische Untersuchungen	15
4.5.5.1. Thorax	15
4.5.5.2. Hypopharyngogramm	16
4.5.5.3. Spezialaufnahmen	16
4.5.6. Larynxfunktionskontrolle	16
4.5.7. Cytologische Untersuchung	17
4.6. <u>Chirurgische Therapie</u>	17
4.6.1. Ersteingriff	18
4.6.1.1. Primäre Thyreoidektomie	18
4.6.1.2. Subtotale Resektion	20
4.6.1.3. Palliativoperation	21
4.6.1.4. Metastasenentfernung	22
4.6.1.5. Eukleation	23
4.6.2. Intraoperativer Schnellschnitt	26
4.6.3. Postoperatives Staging nach Erstein- griff	27
4.6.3.1. Jod-131-Szintigramm	27
4.6.3.2. Radiologische Untersuchungen	27
4.6.4. Zweiteingriff	27
4.6.4.1. Zeitintervall zwischen Erst- und Zweit- eingriff	28
4.6.4.2. Art des Zweiteingriffs	28
4.6.5. Postoperative Komplikationen	29
4.6.5.1. Recurrensparese	29
4.6.5.2. Hypoparathyreoidismus	31
4.6.5.3. Wundheilungsstörungen	32
4.6.5.4. Gesamtkomplikationsraten	32

	Seite
4.7.	<u>Histologie</u> 33
4.7.1.	Das papilläre Carcinom 38
4.7.2.	Das follikuläre Carcinom 44
4.7.3.	Das anaplastische Carcinom 49
4.7.4.	Das C-Zell-Carcinom 51
4.7.5.	Metastasen extrathyreoidaler Tumore 54
4.7.6.	Lymphom der Schilddrüse 54
4.7.7.	Plattenepithelcarcinom der Schilddrüse 55
4.7.8.	Narbencarcinom der Haut nach Schild- drüsenoperation 55
4.8.	Prognose der Schilddrüsenkarzinome 57
4.9.	<u>Adjuvante Therapie</u> 58
4.9.1.	Strahlentherapie 58
4.9.2.	Hormontherapie 59
4.9.3.	Chemotherapie 59
4.10.	Verlaufskontrolle 62
4.11.	Nachuntersuchung 62
5.	DISKUSSION 63
5.1.	Carcinominzidenz 63
5.2.	Geschlechtsverteilung 64
5.3.	Altersverteilung 64
5.4.	<u>Anamnese</u> 65
5.5.	Symptome 66
5.5.1.	Struma und/oder Knoten (Frühsymptome) 66
5.5.2.	Übrige Symptome (Spätsymptome) 68
5.5.3.	Konsistenz der Schilddrüsenknoten 70
5.5.4.	Symptomdauer 70

	Seite
5.6. <u>Diagnostik</u>	71
5.6.1. Szintigraphie	71
5.6.2. Sonographie	72
5.6.3. Punktionscytologie	76
5.6.4. Radiologische Untersuchungen	79
5.6.5. Larynxfunktionskontrolle	80
5.6.6. Laboruntersuchungen	80
5.7. <u>Therapie</u>	82
5.7.1. Chirurgische Therapie	82
5.7.1.1. Erstoperationen	86
5.7.1.1.1. Primäre Thyreoidektomie	86
5.7.1.1.2. Subtotale Resektion	86
5.7.1.1.3. Palliativeingriff	88
5.7.1.1.4. Lymphomexstirpation	88
5.7.1.1.5. Knotenexstirpation	88
5.7.1.2. Zweiteingriff	90
5.7.2. Postoperative Komplikationen	91
5.7.2.1. Recurrensparese	91
5.7.2.2. Hypoparathyreoidismus	93
5.7.2.3. Wundheilungsstörungen	95
5.7.3. Postoperatives Staging	95
5.7.4. Strahlentherapie	96
5.7.5. Hormontherapie	101
5.7.6. Chemotherapie	102
5.8. <u>Histologie</u>	105
5.8.1. Das papilläre Carcinom	105
5.8.2. Das follikuläre Carcinom	107
5.8.3. Das anaplastische Carcinom	110
5.8.4. Das C-Zell-Carcinom	111
5.9. Nachsorge der Carcinompatienten	113
5.10. Schlußfolgerungen	114

	Seite
6. ZUSAMMENFASSUNG	116
7. ANHANG	118
8. LITERATURVERZEICHNIS	125
9. DANKSAGUNG	148
10. LEBENSLAUF	149

1. EINLEITUNG

Die maligne Entartung der Schilddrüse ist zwar mit etwa 0,05% aller Schilddrüsenerkrankungen selten, trotzdem stellt der potentielle Carcinomverdacht die häufigste Indikation zur Operation dar.

Die Lokalisation der Schilddrüse und die relativ einfache Diagnostik machen häufig eine frühzeitige Entdeckung des Carcinoms möglich.

Die frühzeitige Erkennung verbessert die therapeutischen Möglichkeiten und damit die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms.

Die Diagnostik umfaßt eine ausführliche Anamnese, eine sorgfältige klinische Untersuchung, die Cytodiagnostik, die Szintigraphie und den intraoperativen Schnellschnitt.

In den vergangenen Jahren ist die Schilddrüsendiagnostik um einige Untersuchungsmethoden wie Sonographie, Tumormarkerbestimmung und Immunhistochemie erweitert worden. Die schwierige morphologische Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome hat durch die WHO-Klassifikation eine weitgehende Vereinheitlichung erfahren, so daß vergleichende Untersuchungen und Bewertungen eher möglich werden. Diese Klassifikation dient vor allem der besseren Trennung der verschiedenen Carcinomtypen untereinander.

Wie bei allen ausgedehnten radikalen Operationen nimmt auch bei der Radikaloperation eines Schilddrüsenkarzinoms die operationsbedingte Komplikationsrate und Morbidität zu. In jüngster Zeit wurde häufiger die Frage diskutiert, ob das grundsätzliche Prinzip einer vollständigen operativen Organentfernung für alle Schilddrüsenkarzinome weiterhin empfohlen werden muß oder ob für bestimmte Fälle auch eine partielle Resektion mit vollständiger Tumorentfernung die gleichen Heilungschancen hat.

Im Zentrum der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms steht, unabhängig vom Tumortyp, die operative Thyreoidektomie. Sie schafft für die differenzierten Carcinome die Voraussetzung für eine optimale Wirkung der sich anschließenden Radiojodbestrahlung.

2. ZIELSETZUNG

Ziel der retrospektiven Auswertung von 161 Schilddrüsencarcinom-Patienten war die Darstellung der diagnostischen und therapeutischen Strategie am Krankengut der eigenen Klinik.

Eine weitere Aufgabe bestand in der Analyse der Wertigkeit und Treffsicherheit der in unserer Klinik angewandten diagnostischen Verfahren. Risiken der Operation und der adjuvanten Therapie sowie der Umfang der posttherapeutischen Morbidität wurden untersucht. Im Bereich der chirurgischen Therapie wurde der Frage nach Häufigkeit und Komplikationen von Primär- und Sekundäreingriffen nachgegangen und nach einem Konzept zur Vermeidung des Sekundäreingriffs gesucht.

Ein wesentliches Ziel war es, die Bedeutung der histologischen Diagnosen, besonders der Mischformen aus differenzierten und undifferenzierten Carcinomen, für den Chirurgen durch Verlaufsbeobachtungen und Ermittlung von Rezidivhäufigkeit und Überlebensraten herauszuarbeiten.

Schließlich sollten die verschiedenen Carcinomformen untereinander verglichen werden, um Eigenschaften, Verlauf und Prognose in Relation zur histologischen Klassifizierung erkennbar zu machen.

3. PATIENTENGUT UND METHODIK

In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten, die von 1969 bis 1982 in der Chirurgischen Klinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin wegen eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden, ausgewertet. In diesem Zeitraum umfaßt das Krankengut 161 Patienten. Die Krankenunterlagen dieser Patienten wurden nach einem festgelegten Schema zusammengestellt und ausgewertet. Es wurden die Daten zur Anamnese, Diagnostik, operativen Strategie, der adjuvanten Therapie, der postoperativen Morbidität und Histologie erfaßt. Die histologische Klassifizierung wurde in Anlehnung an die WHO-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome, wie sie von Hedinger und Sobin 1974 entwickelt und aufgestellt wurde, von Prof. Dr. med. U. Groß, zu der Zeit kommissarischer Leiter des Institutes für Pathologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, vorgenommen. Die WHO-Klassifikation soll den internationalen Vergleich der Statistiken erleichtern.

Die Carcinome wurden in folgende Gruppen unterteilt:

1. Papilläres Carcinom
2. Follikuläres Carcinom
3. C-Zell-Carcinom
4. Anaplastisches Carcinom
5. Plattenepithelcarcinom
6. Malignes Lymphom
7. Metastasen extrathyreoidaler Tumore

Die Prognose der Carcinompatienten wurde mit der life-table-Methode errechnet. Für die Auswertung aller zu untersuchenden Parameter wurden die im Anhang folgenden Untersuchungsbögen ausgearbeitet. Die Parameter aus diesen Bögen wurden verschlüsselt. Für die eindeutige Kodierung der einzelnen Daten wurden fortlaufende Zahlen gewählt. Ausgenommen von dieser Art der Informationsverarbeitung waren die persönlichen Daten der Patienten sowie einzelne Labordaten.

4. ERGEBNISSE

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 161 Patienten waren 121 weiblich und 40 männlich. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 3:1. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 57, das der Männer 53 Jahre.

Der jüngste Patient war 2, die älteste Patientin 96 Jahre alt.

34 Frauen und 9 Männer waren unter 40, 87 Frauen und 31 Männer über 40 Jahre alt.

Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung gibt Abb. 1.

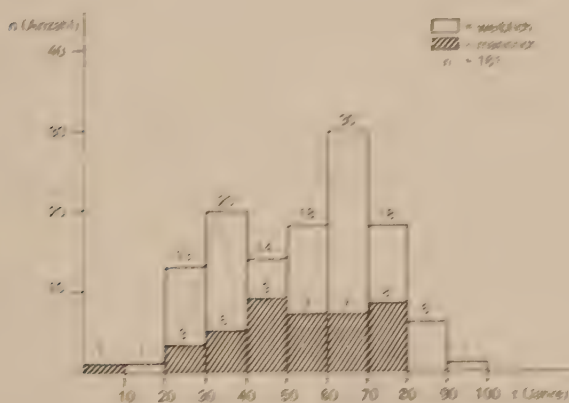


Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei den Frauen zeichneter sich zwei Altersgipfel ab. Der erste Gipfel lag zwischen den 30. und 40. Lebensjahren, der zweite zwischen den 60. und 70. Lebensjahren.

Bei den Männern ließen sich keine eindeutigen Altersgipfel erkennen. Das Auftreten des Schilddrüsenkarzinoms war bei ihnen fast gleichmäßig zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr verteilt.

4.2. Häufigkeit des Carcinoms pro Jahr

Abb. 2a gibt eine Übersicht über die Anzahl der Schilddrüsenkarzinomoperationen pro Jahr seit Bestehen des Klinikums. 11 Patienten wurden im Durchschnitt pro Jahr operiert; die Schwankung lag zwischen 4 Operationen 1970 und 24 Operationen 1980.

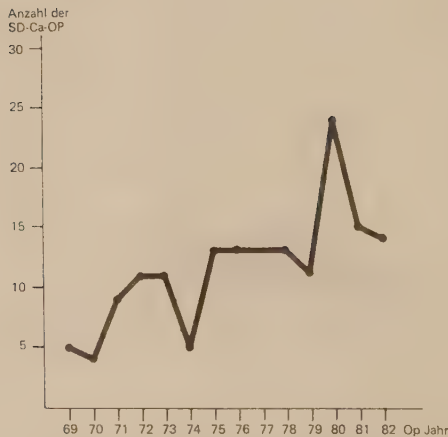
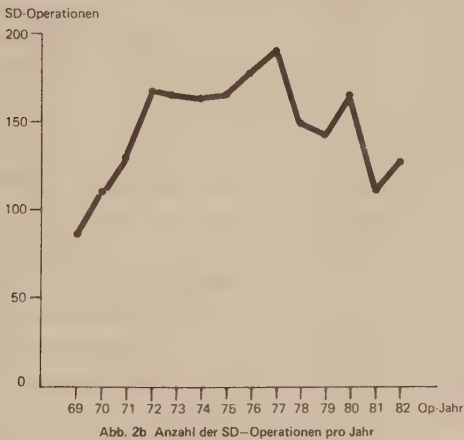


Abb. 2a: Anzahl der SD-Carzinomoperationen pro Jahr

Abb. 2b zeigt die Häufigkeitsverteilung aller Schilddrüsenoperationen unserer Klinik von 1969 bis 1982. Insgesamt sind bisher 2052 Operationen an der Schilddrüse durchgeführt worden, im Durchschnitt 147 Operationen pro Jahr. Das bedeutet eine Schilddrüsenkarzinomrate von 7,8% aller Schilddrüsenoperationen.



4.3. Letalität

Von 161 Patienten sind bisher 51 (32%) verstorben. Zwei dieser Patienten waren unter 40 (beide weiblich), 49 Patienten über 40 Jahre alt.

Eine 27-jährige Frau hatte eine Schilddrüsenmetastase eines diffus metastasierenden Fibrosarkoms. Die zweite Frau, 39 Jahre alt, hatte eine Schilddrüsenmetastase eines Ovarialcarcinoms.

Von den 49 Verstorbenen über 40 Jahre alt hatten 14 ein papilläres, 7 ein follikuläres, 14 ein anaplastisches und 3 Patienten ein C-Zell-Carcinom. Zwei Patienten hatten ein malignes Lymphom, 2 ein Plattenepithelcarcinom, 6 hatten Schilddrüsenmetastasen extrathyreoidaler Tumore und eine Patientin ein Narbencarcinom über einer operierten Schilddrüse. Die Todesfälle wurden über Einwohnermeldelisten ermittelt. Der Todeszeitpunkt war in der Mehrzahl der Fälle bekannt, die Todesursachen konnten selten ermittelt werden.

4.4. Anamnese

4.4.1. Frühere Radiatio

Von 161 Patienten wurde von 5 (3%) anamnestisch eine frühere Bestrahlung im Halsbereich angegeben. Die übrigen 156 Patienten (97%) konnten dazu keine Angaben machen.

Zwei der 5 vorbestrahlten Patienten erhielten 20 und 25 Jahre zuvor eine Radiatio wegen Struma cervicalis. Ein Patient wurde 30 Jahre zuvor wegen einer Halslymphknotentuberkulose, eine weitere Patientin 37 Jahre zuvor wegen einer diffusen Hyperthyreose vom Typ Basedow bestrahlt. Ein 27-jähriger Patient erhielt in seiner frühen Kindheit eine Bestrahlung wegen eines cervicalen Hämangioms.

Neun der 161 Patienten (5,6%) hatten sich einer Radiatio wegen eines Zweitcarcinoms unterzogen, die jedoch bei keinem im Halsbereich lag und somit nicht mit der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms in Zusammenhang gebracht werden kann.

4.4.2. Zweitcarcinom

Bei 15 von 161 Patienten (9,3%) war ein Zweitcarcinom bekannt, welches vor dem Schilddrüsenkarcinom diagnostiziert worden war.

4.4.3. Symptome

Eine Aufstellung über die Häufigkeit der verschiedenen Symptome, die zur Einweisung der Patienten führten, zeigt Tab. 1.

	n	%
Struma nodosa + diffusa	107	66,4
Solitärknoten	34	21,0
Heiserkeit	29	17,8
Gewichtsabnahme	26	16,0
Dysphagie	25	15,5
Schmerzen	21	12,9
Lymphome	20	12,4
Dyspnoe	17	10,4
Stridor	15	9,2
Druckgefühl	10	6,1
Lymph- u. Venenstauung	7	4,3
Hinterkopfschmerzen	2	1,2
Horner-Syndrom	1	0,6
Entzündungsschmerz	1	0,6

Tab. 1 Häufigkeit der Symptome bei der klinischen Aufnahme

Knoten im Halsbereich, die den Verdacht auf ein Lymphom lenkten oder primär aufgrund ihrer anatomischen Lage einem Lymphknoten entsprachen, wurden in der Symptomauswahl als "Lymphom" gewertet. Die Gesamtzahl der Lymphknotenmetastasen konnte erst vor der Operation durch die Punktionscytologie oder postoperativ durch die Histologie ausgewertet werden.

4.4.4. Dauer der Symptome

Die Dauer der Anamnese bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen Auftreten des zur Aufnahme führenden Symptoms und der Einweisung in unsere Klinik.

Es wurden drei verschiedene Zeitintervalle gewählt:

1. Kurzes Zeitintervall: < 3 Monate
2. Mittleres Zeitintervall: 3-12 Monate
3. Langes Zeitintervall: > 12 Monate

30 Patienten (18%) konnten keine Angaben zu diesem Punkt machen.

Eine Aufstellung dieser drei Gruppen gibt Tab. 2.

Monate	n	%
	161	100
< 3	38	24
3-12	50	31
>12	43	27
ohne Angaben	30	18

Tab. 2: Dauer der Symptome

4.4.5. Struma- und Knotenanamnese

Bei allen Patienten wurde anamnestisch entweder eine Struma nodosa, ein Solitärknoten oder ein oder mehrere Lymphome festgestellt. Eine Angabe über die Dauer der Struma wurde in den Krankenblättern nicht gemacht. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Struma oder Schilddrüsenknoten hatten vor ihrer Aufnahme in unsere Klinik keinerlei Therapie diesbezüglich erhalten.

Nur wenige Patienten wurden wegen der bestehenden oder bestandenen Struma konservativ bzw. operativ vorbehandelt. Über die Indikation, Art und Dauer der medikamentösen Behandlung konnten die meisten Patienten keine exakten Angaben machen. Im Falle einer Voroperation handelte es sich fast ausschließlich um partielle Resektionen der Schilddrüse, in zwei Fällen um eine Enukleation verdächtiger Knoten.

Von 161 Patienten hatten 107 (66,4%) eine Struma nodosa oder diffusa. Bei 26 von diesen 107 Patienten war vorher einer Therapie durchgeführt worden.

18 Patienten (17%) hatten sich einer konservativen antistrumigenen Therapie unterzogen, 8 (7%) einer operativen Therapie.

Von den 18 Patienten mit konservativer Therapie erhielten zwei ein Thyreostatikum wegen hyperthyreoter Struma, 8 ein Hormonpräparat, 4 eine Radiojodtherapie, einer Röntgenstrahlen und 3 Patienten konnten sich an die Art der konservativen Therapie nicht erinnern. Von 161 Patienten hatten 34 (21%) einen Solitärknoten. Von diesen 34 hatten 5 Patienten (15%) wegen einer früher bestandenen Struma eine konservative Therapie erhalten, von der sie Art und Dauer nicht angeben konnten.

Ein Patient hatte sich in früheren Jahren wegen einer Struma einer partiellen Schilddrüsenresektion unterzogen.

Eine Übersicht über die Strumaanamnese zeigt Tab. 3.

	n	%
Struma zum jetzigen Zeitpunkt	107	100
konservative Therapie	18	17
operative Therapie	8	7
keine Therapie	81	76
	n	%
Solitärknoten	34	100
früher Struma und konservative Therapie	5	15
früher Struma und operative Therapie	1	3
keine Therapie	28	82

Tab. 3 Strumaanamnese

4.5. Diagnostik

4.5.1. Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung des Halses ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei 82 von 161 Patienten (51%) bestand eine Struma uni- oder multinodosa, 25 (16%) hatten bei der Untersuchung eine reine Struma ohne tastbare Knoten. Bei 34 (21%) wurde ein Solitärknoten getastet, bei 20 (12%) war der tastbare Knoten durch seine Lage als vergrößerter Lymphknoten zu bewerten. 10 der 34 (29%) Solitärknoten im Bereich der Schilddrüse erwiesen sich nach histologischer Untersuchung als Lymphknotenmetastasen. Eine Übersicht über die Halssymptome bei klinischer Untersuchung zeigt Tab. 4.

	n	%
Anzahl	161	100
Struma multinodosa	82	51
Struma diffusa	25	16
Solitärknoten	34	21
Lymphome	20	12

Tab. 4 Tastbefund bei klinischer Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurde die Konsistenz der getasteten Knoten entweder als weich oder derb bewertet. Bei 11 der 34 Patienten (32%) mit Solitärknoten wurde die Konsistenz nicht beschrieben. Bei 69 der 82 Patienten (84%) mit klinischer Knotenstruma und 19 der 23 auswertbaren Patienten (83%) mit Solitärknoten war die Konsistenz als derb angegeben. Nur 17 Patienten hatten weiche Knoten. Bei 12 der weichen Knoten handelte es sich um Strumaknoten, 5 der weichen Knoten traten solitär auf.

4.5.2. Schilddrüsenzintigraphie

Von 120 Patienten (75%) lag präoperativ ein Schilddrüsenzintigramm vor.

6 Patienten (5%) hatten ein normales Szintigramm.

Bei 15 Patienten (12%) stellte sich szintigraphisch eine normal große und regelrecht konfigurierte Schilddrüse mit einem solitären kalten Knoten dar.

2 Patienten zeigten szintigraphisch eine Struma parenchymatosa ohne Speicherdefekte.

Bei 84 Patienten (70%) lautete der Befund Struma multinodosa mit kalten Knoten. Bei 13 Patienten (11%) lag eine deutlich vermehrte Speicherung im Sinne einer Struma mit warmen bzw. heißen Knoten vor. Tab. 5 gibt eine Übersicht über die szintigraphischen Diagnosen.

	n	%
Anzahl	120	100
Normales Szintigramm	6	5
Solitärer kalter Knoten	15	12
Struma multinodosa	84	70
Struma parenchymatosa	2	2
Struma und warmer Knoten	13	11

Tab. 5: Übersicht über die szintigraphischen Diagnosen

4.5.3. Laboruntersuchungen

Folgende Laborparameter wurden untersucht:

1. Transaminasen
2. alkalische Phosphatase
3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
4. Blutbild
5. Calcium
6. Calcitonin

Transaminasen, Blutbild und der Calcium-Wert gaben keinen Hinweis auf die tumoröse Erkrankung.

4.5.3.1. Alkalische Phosphatase

Bei 101 von 161 Patienten (63%) lag die alkalische Phosphatase vor. Bei 10 von diesen 101 Patienten (10%) war der Wert erhöht. Bei keinem dieser Patienten waren Knochenmetastasen bekannt.

4.5.3.2. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Eine Untersuchung der BSG lag bei 55 von 161 Patienten (34%) vor. Bei 37 von ihnen (67%) zeigten sich erhöhte Werte. Bei 25 von 55 Patienten (45%) waren die Ein- und Zweistundenwerte unter 100 mm/h, aber deutlich über den Normalwerten, bei 12 Patienten (22%) ergaben die Ein- und Zweistundenwerte dreistellige Werte.

Bei der ersten Gruppe mit BSG-Werten unter 100 mm/h waren 14 Patienten mit papillärem Carcinomen, 6 mit follikulärem, ein Patient mit anaplastischem und 4 Patienten mit C-Zell-Carcinom, während in der zweiten Gruppe mit Werten über 100 mm/h bei 7 von 12 Patienten ein anaplastisches Carcinom, bei weiteren zwei Patienten ein papilläres Carcinom mit einem undifferenzierten Anteil von jeweils 90% und bei einem Patienten ein rein papilläres Carcinom vorlag. Bei letzterem bestanden multiple cervicale Lymphknotenmetastasen, zusätzlich war bei ihm ein Rectumcarcinom bekannt. Eine Patientin hatte ein Plattenepithelcarcinom als Metastase in der Schilddrüse, eine weitere ein follikuläres Carcinom.

Die Ergebnisse der Calcitoninbestimmungen werden später erörtert.

Eine Übersicht über die Laboruntersuchungen gibt Tab. 6.

	keine Untersuchung	normal	pathologisch
alk. Phosphatase	60 (37%)	91 (57%)	10 (6%)
BSG	106 (66%)	18 (11%)	37 (23%)

Tab. 6: Übersicht über die Laboruntersuchungen

4.5.4. Nuklearmedizinische Untersuchung

Über die Funktionslage der Schilddrüse lag bei 104 von 161 Patienten (65%) ein Ergebnis vor.

81 dieser 104 Patienten (78%) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme euthyreot.

6 Patienten (6%) waren hypothyreot, 17 (16%) hyperthyreot.

4.5.5. Radiologische Untersuchungen

4.5.5.1. Thorax

Bei 148 von 161 Patienten (92%) lag eine Thoraxaufnahme vor. Bei 89 Untersuchungen (60%) stellte sich kein pathologischer Befund dar. Bei 43 Untersuchungen (29%) ließ sich eine Verlagerung und Lumeneinengung der Trachea sowie eine Verlagerung des Oesophagus feststellen. 10 Patienten (7%) hatten bereits Lungenmetastasen, zwei von ihnen zusätzlich mediastinale Lymphome. Bei den übrigen 6 Patienten (4%) wurden entzündliche Veränderungen im Sinne von pneumonischen Infiltrationen beschrieben.

4.5.5.2. Hypopharyngogramm

Bei 88 von 161 Patienten (55%) wurde präoperativ ein Hypopharyngogramm angefertigt. Bei 36 dieser Patienten (41%) stellte sich kein pathologischer Befund dar.

Bei 52 Patienten (59%) zeigte sich eine Verdrängung des Oesophagus sowie eine Impression der Trachea unterschiedlichen Ausmaßes, die jedoch schon auf der ebenfalls angefertigten Thoraxaufnahme zu sehen war.

Bei keinem dieser Patienten ergab sich ein Hinweis für infiltratives Wachstum im Bereich der Hypopharynxstrukturen.

4.5.5.3. Spezialaufnahmen

Zwei Patienten erhielten eine Beckenübersichtsaufnahme wegen Knochenschmerzen, beide Aufnahmen waren normal.

Weitere 2 Patienten erhielten eine Übersichtsaufnahme der Wirbelsäule wegen Rückenschmerzen. Die eine Untersuchung zeigte eine Osteolyse des fünften Halswirbelkörpers bei einer 70-jährigen Frau, bei ihr lag ein papilläres Carcinom der Schilddrüse mit einem undifferenzierten Anteil von 80% vor. Bei der zweiten Patientin war die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule unauffällig.

4.5.6. Larynxfunktionskontrolle

Bei 129 von 161 Patienten (80%) ließ sich präoperativ eine Larynxfunktionskontrolle auswerten. Bei 110 dieser Patienten (85%) war der Larynx funktionell und anatomisch unauffällig.

29 Patienten hatten anamnestisch Heiserkeit angegeben.

Von diesen 29 Patienten hatten 13 eine einseitige Recurrensparese sowie ein Patient eine beidseitige inkomplette Recurrensparese (bei letzterem lag ein papilläres Carcinom vor).

Von den verbliebenen 15 Patienten zeigten 4 eine Rötung, Schwellung und damit Einengung der Stimmritze. Bei 1 Patienten war durch den Tumor das Zungenbein nach lateral ver-

drängt. Bei 10 Patienten ließ sich trotz angegebener Heiserkeit kein pathologischer Befund erheben. 4 der 14 Patienten mit präoperativer Recurrensparese hatten ein anaplastisches, 5 ein papilläres, 3 ein C-Zell-Carcinom und 2 Patienten eine Schilddrüsenmetastase eines Larynxcarcinoms.

4.5.7. Cytologische Untersuchung

Eine präoperative Schilddrüsenpunktion wurde bei insgesamt 123 Patienten (76%) vorgenommen. Punktiert wurden jeweils die kalten Knoten, die auch klinisch tastbar waren, oder Knoten, die schnelles Wachstum zeigten. 29 dieser 123 Punktionscytologien (24%) stellten sich postoperativ als falsch negativ heraus. Bei 52 der Untersuchungen (42%) konnte der starke Verdacht auf ein Malignom geäußert werden, bei 42 (34%) konnte das Carcinom cytologisch gesichert werden. Das bedeutet, daß präoperativ bei insgesamt 94 Patienten (76%) ein Hinweis auf eine maligne Entartung des untersuchten Gewebes vorlag. Tab. 7 zeigt eine Übersicht über die cytologischen Diagnosen.

	n	%
Anzahl	123	100
Carcinom gesichert	42	34
Carcinom-Verdacht	52	42
unverdächtig	29	24

Tab. 7 Punktionscytologie

4.6. Chirurgische Therapie

Bei der chirurgischen Therapie wurde zwischen 6 verschiedenen Operationsverfahren unterschieden:

1. primäre Thyreoidektomie mit oder ohne Neck dissektion
2. a) subtotale Resektion beidseits
b) Lobektomie + subtotale Resektion der Gegenseite
3. palliative Tumorresektion
4. Metastasenentfernung
5. Eukleation

Unter Metastasenentfernung wurde die Exstirpation von Lymphknotenmetastasen oder von Metastasen extrathyreoidaler Tumore verstanden. Eine Eukleation bezog sich auf die Entfernung von klinisch tastbaren Knotens aus der Schilddrüse. Die modifizierte Neck dissection umfaßte die Entfernung aller nach klinischen Kriterien und durch intraoperativen Schnellschnitt untersuchten und befallenen Lymphknoten, die entlang der Gefäß-Nerven-Scheide kranial bis zum Mundboden, dorsal bis zur Fascia praevertebralis und kaudal bis zum Oberrand der Clavicula lagen. Bei einer totalen Neck dissection wurden die genannten Lymphknoten, die Vena jugularis interna und der Musculus sternocleidomastoideus entfernt.

4.6.1. Ersteingriff

4.6.1.1. Primäre Thyreoidektomie

Bei 75 von 161 Patienten (47%) wurde beim Ersteingriff eine Thyreoidektomie vorgenommen. Acht von ihnen bekamen zusätzlich eine Neck dissection, davon waren 6 modifiziert und 2 total. Bei der Mehrzahl dieser Thyreoidektomien war entweder die Cytologie positiv oder verdächtig oder der intraoperative Schnellschnitt erbrachte den sicheren Nachweis der Malignität (siehe Tab. 7). Nur 5 Patienten erhielten weder eine präoperative Cytologie noch einen intraoperativen Schnellschnitt.

Bei einer 24-jährigen Patientin, bei der ein rechtsseitiger verdächtiger cervicaler Lymphknoten entnommen worden war, der histologisch ein papilläres Carcinom zeigte, wurde trotz in situ sowie szintigraphisch unauffälliger Schilddrüse thy-

reidektomiert, da ein Schilddrüsenkarcinom am wahrscheinlichsten war und man bei der jungen Patientin einen Zweiteingriff vermeiden wollte. Bei der histologischen Aufarbeitung der Schilddrüse fand sich ein linksseitiges kleines papilläres Schilddrüsenkarcinom. Die folgende Abbildung zeigt die Szintigraphie sowie das Operationspräparat.

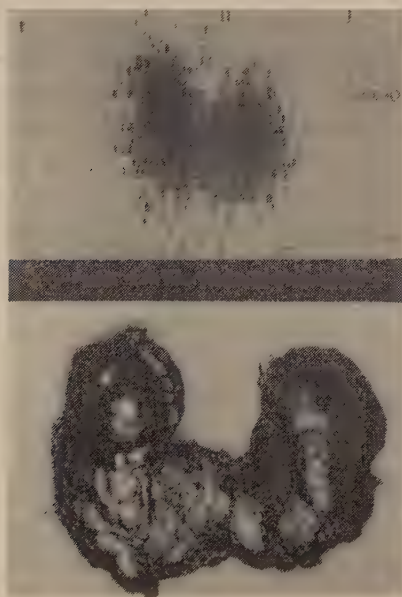


Abb. 3 Szintigraphie und Operationspräparat einer Patientin mit papillärem Carcinom im linken Schilddrüsenlappen und Lymphknotenmetastase rechts-cervical.

Bei 9 der 75 Patienten (12%) mit primärer Thyreoidektomie wurde nach einer anfänglichen subtotalen Resektion, einer Enukleation oder Lymphknotenmetastasenentfernung aufgrund des Schnellschnitts bzw. des intraoperativen Tastbefundes eine totale Schilddrüsenentfernung angeschlossen.

4.6.1.2. Subtotale Resektion

Bei 45 Patienten (28%) wurde eine subtotale Resektion vorgenommen, bei zwei von ihnen eine Lobektomie der befallenen Seite und eine subtotale Resektion der Gegenseite. Bei 12 dieser Resektionen lag weder eine Punktionscytologie noch ein intraoperativer Schnellschnitt vor. Bei 1 Patienten war bei fehlender Cytologie der Schnellschnitt negativ. Bei weiteren 17 lag eine cytologische Untersuchung vor, die jedoch keinen Malignitätsverdacht äußerte. Bei 9 Patienten mit subtotaler Resektion war präoperativ punktionscytologisch ein Malignitätsverdacht erhoben worden. 2 dieser Patienten erhielten keinen intraoperativen Schnellschnitt, so daß das Carcinom nicht weiter gesichert werden konnte und daher keine primäre Thyreoidektomie angeschlossen wurde. Bei den übrigen 7 Patienten mit cytologischem Malignitätsverdacht ergab jedoch der intraoperative Schnellschnitt kein Carcinom, so daß auch bei diesen 7 keine primäre Thyreoidektomie vorgenommen wurde. Bei 6 Patienten hatte eine präoperative Punktionscytologie einen sicheren Malignitätsnachweis erbracht. Bei 2 von ihnen erbrachten intraoperative Schnellschnittuntersuchungen keinen Malignitätsnachweis. Somit blieb es bei dem subtotalen Eingriff. 3 dieser Patienten erhielten keinen intraoperativen Schnellschnitt. Bei einer 86-jährigen Patientin konnte durch die Cytologie wie auch durch den intraoperativen Schnellschnitt die Malignität des Schilddrüsengewebes gesichert werden. Ihr Zustand ließ jedoch ein radikales Vorgehen nicht zu. Sie starb sechs Monate nach dem Eingriff.

4.6.1.3. Palliativoperation

Bei 14 Patienten (8,7%) konnte lediglich ein Palliativeingriff vorgenommen werden. 6 der palliativ operierten Patienten (43%) hatten ein anaplastisches Carcinom mit einer lokalen Infiltration der Halsweichteile. Bei 2 weiteren Patienten lag ein schlecht differenziertes papilläres oder follikuläres Carcinom ebenfalls mit Infiltration der Halsweichteile vor. Bei den übrigen 6 Patienten, 3 mit papillärem, einer mit follikulärem und einer mit C-Zell-Carcinom sowie ein Patient mit einer Schilddrüsenmetastase eines Larynxcarcinoms, lag ebenfalls eine Lokalinfiltration der Halsweichteile mit Ausnahme des C-Zell-Carcinoms vor. Aus dieser Gruppe der palliativ operierten Patienten überlebte nur ein 8-jähriger Junge mit follikulärem Carcinom. Die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit der bereits verstorbenen 13 Patienten betrug 10 Monate.



Abb. 4 a



Abb. 4 b

Die Abbildungen 4a und 4b zeigen eine 78-jährige Patientin vor und nach Tumorresektion (Palliativeingriff). Bei ihr lag ein infiltrativ wachsendes papilläres Carcinom vor.

4.6.1.4. Metastasenentfernung

Bei 20 Patienten wurde primär ein Lymphknoten exstirpiert. 14 Patienten erhielten keine weiteren operativen Maßnahmen. 3 von diesen 14 hatten weder eine cytologische Untersuchung noch einen intraoperativen Schnellschnitt erhalten. 8 Patienten hatten zwar vor der Operation eine cytologische Untersuchung, die einen Malignitätsverdacht äußerte oder sicherte, jedoch keinen intraoperativen Schnellschnitt erhalten. Bei 1 Patienten war die Cytologie verdächtig, der intraoperative Schnellschnitt positiv. Bei 1 Patienten war der Schnellschnitt positiv, eine Cytologie lag nicht vor. Bei einem weiteren Patienten war die Cytologie falsch negativ, der Schnellschnitt erbrachte jedoch den sicheren Malignitätsnachweis.

Bei 6 von 20 konnte die Operation aufgrund von Cytologie und/oder Schnellschnitt erweitert werden. Bei 2 von ihnen wurde eine Thyreoidektomie, bei 3 eine subtotale Resektion angeschlossen. 1 weiterer Patient konnte zwar nur "palliativ" operiert werden, sein Resttumor speicherte jedoch Jod-131 und konnte durch anschließende Radiojodtherapie eliminiert werden. Der Patient war zum Zeitpunkt der Operation 8 Jahre alt. Bei den Patienten, bei denen eine primäre Thyreoidektomie angeschlossen wurde, waren die Cytologie und/oder der Schnellschnitt sicher positiv. Von den Patienten mit anschließender subtotaler Resektion war bei einer Patientin weder eine Cytologie noch ein Schnellschnitt gemacht worden. Bei 1 weiteren Patientin war zwar die Cytologie sicher positiv, jedoch der Schnellschnitt negativ. Beide Patienten mußten sich einer Zweitoperation unterziehen. Bei dem 3. Patienten waren Cytologie und Schnellschnitt positiv. Er hatte jedoch präoperativ bereits eine Recurrensparrese rechts und während der Operation kam es zu einer Recurrensparrese links. Er erhielt zusätzlich eine modifizierte Neck dissection. Eine Zweitoperation lehnte er später ab.

4.6.1.5. Enukleation

Bei 17 Patienten wurde primär ein Knoten innerhalb der Schilddrüse entfernt. 12 dieser Patienten erhielten bei dieser Erstoperation keinen weiteren Eingriff. Bei 4 dieser 12 Patienten lag weder eine Cytologie noch ein Schnellschnitt vor. Bei weiteren 5 Patienten war die Cytologie negativ, ein Schnellschnitt wurde nicht angefertigt. Bei 2 dieser 5 Patienten war der maligne Knoten cytologisch als Onkocytom bzw. atypisches Adenom gedeutet worden, bei ihnen wurde später ein follikuläres Carcinom gesichert. Alle 9 Patienten mußten sich einer sekundären Thyreoidektomie unterziehen. Allein bei dieser Patientengruppe entstanden beim Zweiteingriff drei einseitige, eine beidseitige Recurrensparese und dreimal ein Hypoparathyreoidismus. Bei den 3 übrigen der 12 Patienten mit Knotenexstirpation konnten die vorliegenden Cytologien und/oder Schnellschnitte das Carcinom nicht sichern.

Von 5 Patienten mit vorangegangener Knotenexstirpation und erweitertem Eingriff wurde bei 2 eine subtotale Resektion angeschlossen. Bei dem 1. Patienten ohne cytologischem Befund und Schnellschnitt, bei der 2. Patientin ohne Cytologie, jedoch mit verdächtigem Befund im Schnellschnittpräparat. Bei 1 Patientin gelang eine primäre Thyreoidektomie aufgrund der ausgedehnten Infiltration der Halsweichteile nicht mehr, es blieb bei einem Palliativeingriff. Die Cytologie hatte ein C-Zell-Carcinom gesichert. Bei 2 Patienten wurde die Thyreoidektomie durchgeführt, da bei beiden die Cytologie verdächtig, der intraoperative Schnellschnitt sicher positiv war.

Ein Patient galt als inoperabel.

Tab. 8 zeigt eine Übersicht über die vorgenommenen Operationen nach verschiedenen Cytologie- und Schnellschnittergebnissen.

Tab. 8 Häufigkeit der Operationen, Cytologien und Schnellschnitte.

		Operationen							
		1	2	3	4	5	inop.		
Diagnostik									
Cyt 0	SS 0	5	12	1	3	4	/	⇒	25 15,5 %
Cyt 1	SS 0	1	16	/	/	5	/	⇒	22 13,6 %
Cyt 2	SS 0	6	2	2	3	1	/	⇒	14 8,7 %
Cyt 3	SS 0	11	3	4	5	/	1	⇒	24 15,0 %
Cyt 0	SS 1	7	/	2	1	/	/	⇒	10 6,2 %
Cyt 0	SS 2	1	1	/	/	1	/	⇒	3 1,9 %
Cyt 1	SS 1	4	1	1	1	/	/	⇒	7 4,3 %
Cyt 1	SS 2	/	/	/	/	/	/	⇒	0 0 %
Cyt 2	SS 1	25	/	3	1	/	/	⇒	29 18,0 %
Cyt 2	SS 2	1	7	/	/	1	/	⇒	9 5,6 %
Cyt 3	SS 1	13	1	1	/	/	/	⇒	15 9,3 %
Cyt 3	SS 2	1	2	/	/	/	/	⇒	3 1,9 %
								161	100,0 %
		75	45	14	14	12	1	⇒	161 Anzahl
		47%	28 %	8,7 %	8,7 %	7 %	0,6 %	⇒	100 Prozent

Cyt 0 = keine Cytologie
 Cyt 1 = kein Carcinom
 Cyt 2 = Carcinomverdacht
 Cyt 3 = Carcinom sicher

SS 0 = kein Schnellschnitt
 SS 1 = Carcinom sicher
 SS 2 = Carcinom nicht sicher

Op 1 = primäre Thyreoidektomie
 Op 2 = subtotale Resektion
 Op 3 = Palliativ-Operation

Op 4 = Metastasenentfernung
 Op 5 = Knotenexstirpation

4.6.2. Intraoperativer Schnellschnitt

Bei 76 Patienten (47%) wurde während der Erstoperation ein Schnellschnitt angefertigt. Bei 15 Patienten (20%) blieb der Schnellschnitt ohne Malignitätsnachweis. Bei 61 Patienten (80%) ergab der Schnellschnitt einen positiven Malignitätsnachweis.

Tab. 9 zeigt eine Übersicht über die Schnellschnittergebnisse.

	n	%
Intraoperativer Schnellschnitt	76	100
SS 1= Carcinom gesichert	61	80
SS 2= Carcinom nicht gesichert	15	20

Tab. 9 Intraoperativer Schnellschnitt nach Erstoperation

Abb. 5 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Operationen beim Ersteingriff

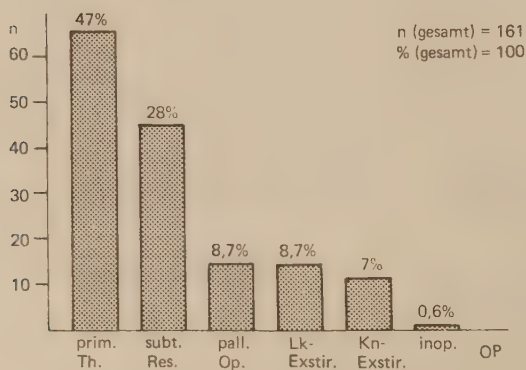


Abb. 5 Häufigkeit der verschiedenen Operationen beim Ersteingriff

4.6.3. Postoperatives Staging nach Ersteingriff

4.6.3.1. Szintigraphie

Bei 135 von 161 Patienten (96%) mit primärer bzw. sekundärer Thyreoidektomie lag 4 Wochen postoperativ ein Ganzkörper-szintigramm mit Jod-131 vor. Dabei zeigten sich bei allen Patienten speichernde Schilddrüsenreste in der Größe der vom Chirurgen belassenen hinteren Schilddrüsenkapsel. Eine durchschnittliche Impulsrate dieser geringen Schilddrüsenreste wurde aufgrund des bei den einzelnen Patienten unterschiedlich hohen TSH-Spiegels und damit der unterschiedlich starken Einlagerung des Nuclids Jod-131 in die Thyreocyten nicht angegeben.

4.6.3.2. Radiologische Untersuchungen

Von 57 Patienten (35%) wurde kurz nach der Operation eine Thoraxaufnahme angefertigt.

Bei einem Patienten wurde eine Beckenübersichtsaufnahme durchgeführt.

Die radiologischen Untersuchungen ergaben keine pathologischen Befunde.

4.6.4. Zweiteingriff

Bei 70 Patienten (44%) wurde eine Zweitoperation durchgeführt.

4.6.4.1. Zeitintervall zwischen Erst- und Zweiteingriff

Tab. 10 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Zeitintervalle.

n	8	21	19	7	15
%	11	30	27	10	22
Tage	1-5	6-10	11-15	16-20	> 20

Bei der Mehrzahl der Patienten (68%) wurde der Zweiteingriff innerhalb von 2 Wochen nach der Erstoperation durchgeführt, bei 10% innerhalb von 3 Wochen und bei 22% später als 3 Wochen nach dem Ersteingriff.

4.6.4.2. Art des Zweiteingriffs

Bei 60 der 70 nachoperierten Patienten (86%) wurde als Zweiteingriff eine Thyreoidektomie vorgenommen. 3 Patienten erhielten zusätzlich eine Neck dissection. Bei 9 Patienten (13%) wurde eine Tumorsektion durchgeführt. Eine Patientin wurde laryngektomiert, da das bei ihr vorliegende papilläre Carcinom mit einem undifferenzierten Anteil von 80% die Trachea und den Larynx breitbasig infiltriert hatte; es lagen präoperativ bereits Knochenmetastasen vor. Alle Patienten, bei denen primär subtotal reseziert worden war, wurden im Zweiteingriff, nach vorliegender positiver Histologie, thyreoidektomiert. Nur 1 Patient verweigerte die Reintervention. Auch die Patienten, bei denen nur eine Lymphknotenmetastase oder ein intrathyreoidaler Knoten entfernt worden war und die keine solitäre Metastase eines extrathyreoidalen Tumors hatten, wurden im Zweiteingriff thyreoidektomiert.

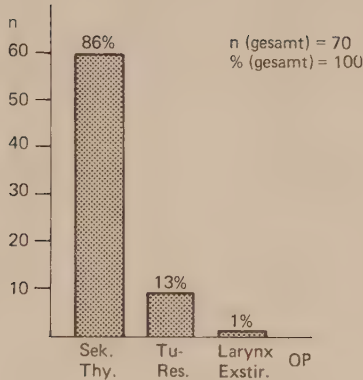


Abb. 6 Häufigkeit der verschiedenen Operationen beim Zweiteingriff

Abb. 6 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Operationen beim Zweiteingriff.

4.6.5. Postoperative Komplikationen

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren:

1. Recurrensparese
2. Hypoparathyreoidismus
3. Wundheilungsstörungen

4.6.5.1. Recurrensparese

39 von 160 Patienten (24%) (ein Patient erwies sich beim Ersteingriff als inoperabel) hatten nach der Erstoperation eine Recurrensparese. Bei 29 Patienten war eine einseitige, bei 10 eine beidseitige Parese aufgetreten. Das Risiko der Recurrensparesen war jedoch für die einzelnen Patienten aufgrund der inhomogenen Gruppe des Ersteingriffes unterschied-

lich hoch, denn bei einer Lymphknotenentfernung bzw. einer Knotenexstirpation entsteht eine Recurrensparese sehr viel seltener als bei einer Thyreoidektomie.

Unter den 29 Patienten mit einseitiger Recurrensparese waren 16 mit inkompletter und 13 mit kompletter Parese.

Bei keinem dieser Patienten bestand präoperativ eine Vorschädigung der Stimmbänder.

Unter den 10 Patienten mit beidseitiger Parese waren 4 mit beidseitig auf der einen Seite inkompletter auf der anderen Seite kompletter Parese und 6 mit beidseitig kompletter Parese. Von diesen 10 Patienten hatten 4 präoperativ bereits eine einseitig komplette Parese gezeigt, so daß bei 6 Patienten die beidseitige Recurrensparese allein durch den operativen Eingriff entstanden war.

18 von 70 nachoperierten Patienten (26%) erlitten während der Zweitoperation eine Recurrensparese. 14 Patienten hatten eine einseitige, 4 Patienten eine beidseitige Parese.

Von den 14 einseitigen Paresen waren 6 inkomplett, 8 waren komplett.

Von den 4 beidseitigen Paresen war eine inkomplett, 3 waren beidseitig komplett.

Ein Patient aus der Gruppe der beidseitig kompletten Paresen hatte während der Erstoperation eine einseitig komplette Parese und während der Zweitoperation eine komplette Parese der Gegenseite bekommen. Bei der übrigen 17 Patienten entstand die Recurrensparese während des Zweiteingriffes.

Alle Patienten mit beidseitig kompletter und 1 Patient mit auf der einen Seite beidseitig kompletter auf der anderen Seite inkompletter Parese mußten tracheotomiert werden.

Alle kompletten ein- und beidseitigen Paresen zeigten wie erwartet keine Besserung.

Von den insgesamt 22 einseitig inkompletten Paresen nach Erst- und Zweiteingriff bildeten sich 13 zurück. Ein Überblick über die Häufigkeit der Recurrensparesen nach Erst- und Zweitoperation zeigt Tab. 11.

Art der Recurrensparese	Erst- operation	Zweit- operation	Tracheotomie
einseitig inkomplett	○ 8 ● 8 16	○ 5 ● 1 6	/
einseitig komplett	13	8	/
beidseitig inkomplett/ komplett	4	1	1
beidseitig komplett	6	3	9

○ = temporär ● = manifest

Tab. 11 Häufigkeit der Recurrensparese nach Erst- und Zweitoperation

4.6.5.2. Hypoparathyreoidismus

Bei 35 Patienten (22%) war nach dem Ersteingriff der Calcium-Wert so tief, daß eine Calcium-Therapie begonnen werden mußte. Bei 3 Patienten hatte sich die Störung nach mindestens einem Jahr zurückgebildet. 5 Patienten überlebten die Operation nicht länger als 6 Monate. Da sich die Calcium-Stoffwechselstörung jedoch noch im ersten postoperativen Jahr zurückbilden kann, wurden sie in die endgültige Rechnung nicht mit einbezogen. Über 7 Patienten lag keine Information vor. 20 von 148 Patienten (14%) waren weiterhin wegen des Hypoparathyreoidismus behandlungsbedürftig. Auch hier muß auf die inhomogene Gruppe der Patienten hingewiesen werden. Nicht alle 148 Patienten hatten eine Thyreoidektomie, bei der das Risiko einer Epithelkörperchenentfernung bzw. -verletzung verglichen mit anderen Schilddrüsenoperationen am größten ist.

Bei 18 von 70 Patienten (26%) stellte sich nach dem Zweiteingriff ein Hypoparathyreoidismus ein. 17 Patienten konnten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Bei 8 von 69 Patienten (12%) war die Störung passager, 9 Patienten (13%) brauchen weiterhin eine regelmäßige Calciumzufuhr. Damit lag die Rate des Hypoparathyreoidismus nach Zweitoperation bei 13%.

4.6.5.3. Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen traten bei 13 Patienten (8%) nach Erstoperation auf, bei einem bildete sich ein Serom, bei 5 ein Hämatom und bei 7 Patienten eine Infektion im Operationsgebiet. Bei einem Patienten bildete sich zusätzlich zur Infektion eine Fistel.

Wundheilungsstörungen nach dem Zweiteingriff erlitten 4 Patienten (6%). Alle 4 Patienten hatten ein Hämatom, 2 mit nachfolgender Infektion.

Nachblutungen traten weder nach Erst- noch nach Zweitoperation auf.

Über Schluckstörungen klagten 3 Patienten nach dem Erst- und weitere 3 Patienten nach dem Zweiteingriff.

4.6.5.4. Gesamtkomplikationsraten

96 Patienten (60%) hatten keinerlei Komplikationen nach der Erstoperation. Nach der Zweitoperation waren es 38 Patienten (54%) ohne Komplikationen.

Eine Übersicht über die Komplikationsraten nach Erst- und Zweiteingriff gibt Tab. 12.

	1. OP		2. OP		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Recurrentsparesen	39	24	18	26	57	36
Hypoparathyreoidismus	20	14	9	13	29	18
Wundheilungsstörungen	13	8	4	6	17	11

Tab. 12 Komplikationen nach Erst- und Zweiteingriff

4.7. Histologie

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome sind in Abb. 7a und 7b aufgeführt.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinome zeigt Abb. 8.

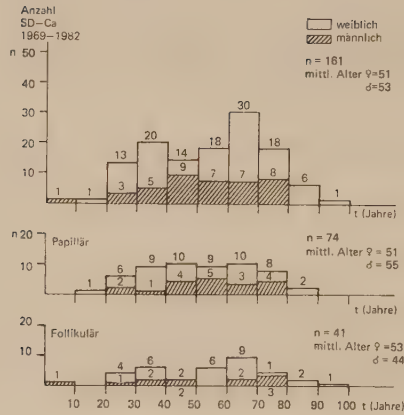


Abb. 7a Alters- und Geschlechtsverteilung der verschiedenen SD- Carzinomformen

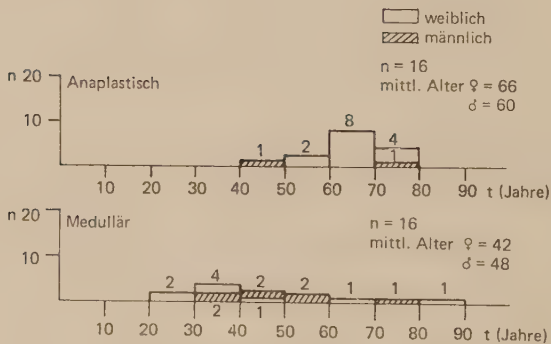


Abb. 7b Alters- und Geschlechtsverteilung der verschiedenen SD- Carzinomformen

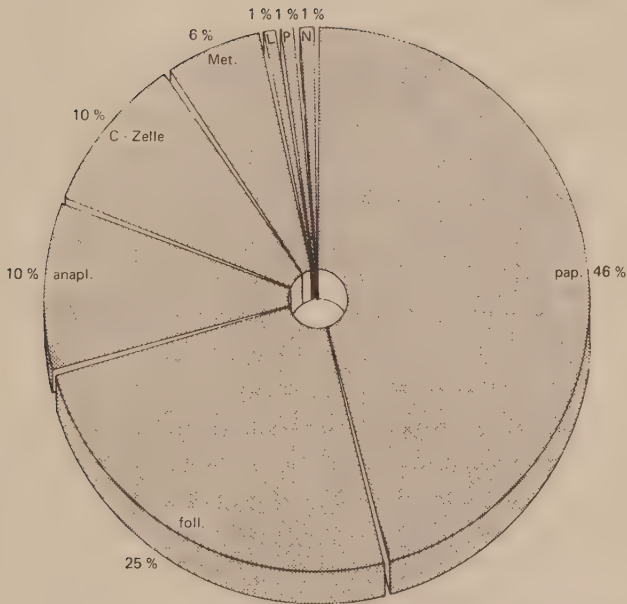


Abb. 8 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome in % von 1969—1982

Das papilläre Carcinom war das häufigste Carcinom in unserem Krankengut. Bei 74 Patienten (46%) ließ sich dieses Carcinom diagnostizieren. Es war gefolgt vom follikulären Carcinom, das sich bei 41 Patienten (25%) fand. Das anaplastische und das C-Zell-Carcinom waren mit jeweils 10% (16 Patienten) gleich häufig. (s. Tab. 13)

SD-Carcinome	Häufig- keit %	Geschlechts- verhältnis	ϕ Alter	5 JÜLR in %
Papillär	46	$\frac{S}{M} : d$ 2,9 : 1	53	78
Follikulär	25	4,1 : 1	49	92
Medullär	10	1,3 : 1	45	78
Anaplastisch	10	7,0 : 1	63	/

Tab. 13 Übersicht über die verschiedenen Schilddrüsenkarzinome.

In 6% (9 Patienten) ließen sich Schilddrüsenmetastasen extrathyreoidaler Tumore finden. Nur 2 Patienten (1%) hatten ein Lymphom in der Schilddrüse und weitere 2 Patienten (1%) ein Plattenepithelcarcinom der Schilddrüse. Bei 1 Patientin dachte man anfänglich an ein anaplastisches Carcinom. Eine nochmalige spätere Überprüfung erbrachte jedoch ein Narben-carcinom der Haut nach einer Strumaoperation. Die Mehrzahl der papillären und follikulären Carcinome enthielten neben differenzierten Anteilen undifferenzierte Anteile unterschiedlichen Ausmaßes.

Einen Überblick über die Schilddrüsenkarzinom-Häufigkeiten in internationalen Statistiken gibt Tab. 14.

	Zahl der Schilddrüsen- carci-	Zahl Papil- läres Carci- nom	Folli- kuläres Carci- nom	Medul- läres Carci- nom	Ana plasti- sches Carci- nom	Platten- epithel- carcinom
	nome	nom	nom	nom	nom	nom
Woolner	1961	885	61	18	7	15
Hirabayashi	1966	390	73	17	5	5
Scott	1970	310	30	12	2	43
Halnan	1971	472	24	9	2	30
Lamberg	1971	321	44	26	4	25
Franssila	1971	229	44	26	4	25
Jereb	1975	738	58	19	7	16
Neracher	1975	308	40	32	3	25
Cady	1976	964	46	20	3	15 (9)
Heitz	1976	550	26	41	2	26
Georgii	1977	309	46	42	5	6
Krisch	1977	311	25	46	1	27,7
Löhrrs	1977	281	24	46	3	26,3
Böcker	1979	338	45	22	9	23
Eigene	1982	161	46	25	10	10

Tab. 14 Klassifikation der Carcinome der Schilddrüse nach den WHO-Untergruppen:
Vergleich der Ergebnisse von verschiedenen Untersuchungen. (Erweiterte
Zusammenstellung aus A. Georgii 1977)

4.7.1. Das papilläre Carcinom

Von 74 Patienten mit papillärem Carcinom waren 55 weiblich, 19 männlich. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 2,9:1. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 51, das der Männer 55 Jahre. Das papilläre Carcinom wurde je nach dem Anteil differenzierter Strukturen in 4 Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe enthielt 19 Patienten (26%) mit einem gut differenzierten papillären Carcinom. 7 hatten ein reines papilläres Carcinom. Bei den übrigen 12 Patienten fanden sich follikuläre Anteile zwischen 20 und 99%. Das Durchschnittsalter dieser 19 Patienten betrug 50 Jahre. Ein männlicher Patient, 78 Jahre alt, ist bisher verstorben. Er überlebte 20 Tage. Sein in die cervicalen Lymphknoten metastasiertes und in die Halsweichteile infiltrierte Carcinom galt als inoperabel.

In der zweiten Gruppe waren 33 Patienten (45%) mit papillärem Carcinom und einem undifferenzierten Anteil bis zu 10%. 25 dieser Carcinome enthielten follikuläre Anteile zwischen 5 und 90%. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 56 Jahre. 7 Patienten, 5 Frauen und 2 Männer, sind bisher verstorben. Ihr Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 71 Jahre, ihre Durchschnittsüberlebenszeit betrug 27 Monate.

Die dritte Gruppe umfaßte 15 Patienten (20%). 15-50% der Zellen waren undifferenziert. Alle papillären Carcinome dieser Gruppe hatten follikuläre Anteile. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 43 Jahre. 3 Patienten, 2 Männer und 1 Frau, sind bisher verstorben. Ihr Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 61 Jahre, ihre mittlere Überlebenszeit 18 Monate.

In der vierten Gruppe waren 7 Patienten (9%). Bei ihnen lag der undifferenzierte Anteil bei 80-90%. Auch hier zeigten alle Tumore neben papillären Strukturen auch follikuläre Anteile. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 66 Jahren. 3 Patienten, 2 Frauen und 1 Mann, mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren und einer mittleren Überlebenszeit 15 Monate, sind bisher verstorben.

Von 55 weiblichen Patienten mit papillärem Carcinom haben 47 bisher überlebt. 26 Patienten (24 Lebende, 2 Tote) haben 5 Jahre überlebt. 6 Patienten waren vor Ablauf von 5 Jahren verstorben.

Nach 10 Jahren lebten noch 13 Patienten.

Von 19 männlichen Patienten mit papillärem Carcinom sind bisher 6 mit einer mittleren Überlebenszeit von 16 Monaten verstorben. Von 13 Überlebenden haben 4 Patienten 5 Jahre überlebt.

Eine Patientin hat bisher 10 Jahre überlebt.

Die Fünfjahresüberlebensrate für beide Geschlechter mit papillärem Carcinom, berechnet nach der life-table-Methode, lag bei 78%, die Zehnjahresüberlebensrate bei 74%. 19 Patienten waren unter 40 Jahre alt (16 weiblich, 3 männlich), kein Patient von ihnen ist bisher verstorben. Eine 28-jährige Patientin mit einem papillären Carcinom und 50% undifferenziererten Anteilen lebt seit 14 Jahren rezidivfrei.

In der ersten Gruppe der gut differenzierten papillären Carcinome waren bei 5 Patienten präoperativ Lymphknotenmetastasen bekannt. Intraoperativ entdeckte man bei 2 weiteren Patientinnen schon bestehende Lymphknotenmetastasen. Insgesamt hatten 7 Patienten (37%) bei Entdeckung des Carcinoms Lymphknotenmetastasen. Bei keinem der Patienten waren präoperativ eine Infiltration in die Halsweichteile oder Fernmetastasen bekannt.

Postoperativ traten bei 4 dieser 19 Patienten (21%) erneut Lymphknotenmetastasen auf. Lokalrezidive, eine Infiltration in die Halsweichteile oder Fernmetastasen sind in dieser Gruppe bisher nicht aufgetreten.

In der Gruppe 2 der papillären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil bis zu 10% waren bei 10 von 33 Patienten (30%) präoperativ Lymphknotenmetastasen diagnostiziert worden. Bei 4 Patientinnen (12%) lag eine Infiltration in die Halsweichteile vor. Fernmetastasen (Lunge) waren präoperativ bei einem männlichen Patienten aufgetreten.

Postoperativ sahen wir bei 7 Patienten (21%) erneut Lymphknotenmetastasen. Bei 4 Patienten (12%) trat im postoperativen Verlauf ein Lokalrezidiv auf. Das postoperative freie Intervall bei diesen 4 Patienten lag bei 6-12 Monaten. 3 dieser Lokalrezidive wurden klinisch erfaßt, sie speicherten kein Jod im Ganzkörperszintigramm und mußten daher operiert werden. Das jodspeichernde Rezidiv wurde mit Jod-131 bestrahlt. 2 der 4 Patienten mit Lokalrezidiv erlitten nach Operation desselben erneut ein Lokalrezidiv.

Bei einer Patientin traten 4 Jahre nach Operation Hirnmetastasen auf. Bei einem zweiten Patienten wurden 6 Monate nach der Operation Knochen- und Lungenmetastasen bekannt.

In der Gruppe 3 der papillären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil bis zu 50% waren bei 7 von 15 Patienten (47%) präoperativ Lymphknotenmetastasen aufgetreten. Infiltration des Tumors in die Halsweichteile sowie Fernmetastasen präoperativ nicht. Die Häufigkeit postoperativer Metastasierungen konnte nur bei 12 von 15 Patienten ausgewertet werden. 3 ausländische Patienten waren in ihre Heimat zurückgekehrt. Bei 4 dieser 12 Patienten (33%) entwickelten sich postoperativ erneut Lymphknotenmetastasen. Bei 2 männlichen Patienten trat postoperativ ein Lokalrezidiv auf, eines der Rezidive speicherte Jod-131. Das nicht-speichernde Lokalrezidiv wuchs infiltrativ in die Halsweichteile vor und brach in die Tra-

chea ein. Das postoperative freie Intervall betrug beim 1. Fall 1 1/2 Jahre, beim 2. Fall 1 Jahr. Bei einer Patientin wurden 4 Wochen postoperativ Lungenmetastasen festgestellt. Die Sektion nach weiteren 4 Wochen zeigte eine diffuse Metastasierung des Schilddrüsenkarzinoms.

In der Gruppe 4 der papillären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil bis zu 90% waren bei 4 der 7 Patienten (57%) präoperativ Lymphknotenmetastasen bekannt. Bei 1 Patientin bestand intraoperativ eine Infiltration in die Halsweichteile. Fernmetastasen wurden präoperativ bei einer Patientin vermutet. Es stellte sich röntgenologisch eine Osteolyse im 5. Halswirbelkörper dar.

Postoperativ zeigten sich bei dieser Patientin mit vermuteter osteolytischer Metastase in der Halswirbelsäule ein Lokalrezidiv mit Infiltration der Trachea sowie weitere Osteolysen im Bereich des Beckens und des Oberschenkels. Ein weiterer männlicher Patient hatte Lungenmetastasen.

Eine Übersicht über die 4 Gruppen des papillären Carcinoms gibt Tab. 15.

papilläres Ca	Zahl der papillären Carcinome	♂ Alter d. Pat.	Anzahl der Toten	♂ Alter d. Toten	♂ ÜLZ d. Toten	Pat. - Alter < 40
100% diff.	n 19 % 26	50	n 1 % 5	78	20 T	n 6 % 32
→ 10% undiff.	n 33 % 45	56	n 7 % 21	71	27 Mo	n 6 % 18
→ 50% undiff.	n 15 % 20	43	n 3 % 20	61	18 Mo	n 7 % 47
→ 90% undiff.	n 7 % 9	66	n 3 % 43	67	15 Mo	/

papilläres Ca	präoperativ			postoperativ			
	LK Met prä Op	Lokal- infiltra- tionen	Fern- meta- stasen	LK Met post Op	Lokal- rezidiv	Lokal- infiltra- tionen	Fern- meta- stasen
100% diff.	n 7 % 37	/	/	n 4 % 21	/	/	/
→ 10% undiff.	n 10 % 30	n 4 % 12	n 1 % 3	n 7 % 21	n 4 % 12	/	n 2 % 6
→ 50% undiff.	n 7 % 47	/	/	n 4 % 33	n 2 % 17	n 1 % 8	n 1 % 8
→ 90% undiff.	n 4 % 57	n 1 % 14	n 1 % 14	/	n 1 % 14	n 1 % 14	n 2 % 29

Tab. 15 Übersicht über die papillären Carcinome
mit unterschiedlich hohem undifferenziertem Anteil

Abb. 9a und 9 b zeigen das histologische Bild eines papillären Carcinoms eines unserer Patienten.

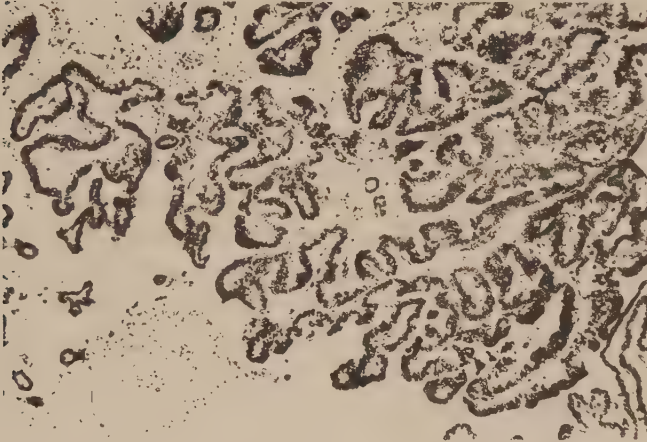


Abb. 9 a

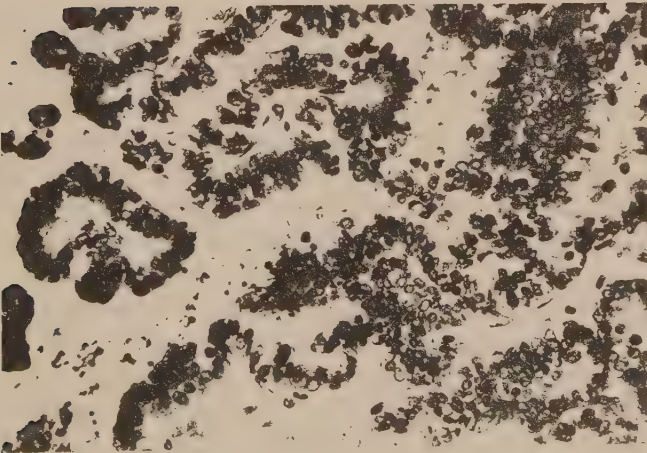


Abb. 9 b

4.7.2 Das follikuläre Carcinom

Von 41 Patienten mit follikulärem Carcinom waren 33 weiblich und 8 männlich. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 4,1:1. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 53, das der Männer 44 Jahre. Keines der follikulären Carcinome enthielt papilläre Anteile. Das follikuläre Carcinom wurde wie das papilläre in 4 Gruppen unterteilt:

Die erste Gruppe umfaßte 6 Patienten (15%) mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren, deren Carcinome keinerlei undifferenzierte Anteile zeigten. Keiner dieser Patienten ist bisher verstorben. Der Beobachtungszeitraum reicht von 3 bis zu 10 Jahren nach Operation. Bei keinem ergaben die präoperativen Untersuchungen eine Metastasierung oder Lokalinfiltration. Postoperativ traten bei 2 Patientinnen cervicale Lymphknotenmetastasen auf. Bei einer Patientin wurden diese durch Jod-131 eliminiert, bei der 2. Patientin aufgrund fehlender Jodspeicherung operativ entfernt.

In der zweiten Gruppe der follikulären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil bis zu 10% waren 12 Patienten (29%). Ihr Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. 2 Patientinnen sind bisher verstorben. Bei Diagnosestellung waren sie 85 und 67 Jahre alt. Die postoperative Überlebenszeit der 67-jährigen Patientin betrug 6 Jahre, die der 85-jährigen 11 Tage, sie hatte präoperativ Lungen- und Hirnmetastasen.

Bei 1 Patientin dieser Gruppe äußerte sich der Tumor primär durch Lymphknotenmetastasen. Postoperativ konnten bei 2 Patientinnen radiojodspeichernde Lungenmetastasen nachgewiesen werden. Bei 1 Patientin trat 6 Monate postoperativ ein radiojodspeicherndes Lokalrezidiv auf, cervicale Lymphknotenmetastasen wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet.

Die dritte Gruppe enthielt 8 Patienten (20%) mit follikulärem Carcinom und einem undifferenzierten Anteil bis zu 50%, mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren. Eine Patientin ist bisher verstorben. Sie war mit 73 Jahren bei Diagnosestellung die älteste mit gleichzeitig dem höchsten undifferenzierten Anteil dieser Gruppe. Sie lebte nach der Operation noch 2 1/2 Jahre. Neben dem Schilddrüsenkarzinom waren bei ihr ein Plasmocytom sowie ein malignes Hämangioendotheliom diagnostiziert worden. Das Schilddrüsenkarzinom hatte zum einen die Haut infiltriert, zum anderen bestanden Jod-131 speichernde Skelettmetastasen. Welcher der Tumore die bei ihr bestehenden Lungen- und Hirnmetastasen setzte, konnte nicht geklärt werden.

3 Patienten dieser Gruppe hatten präoperativ Lymphknotenmetastasen. Bei einem dieser 3 Patienten, ein 8-jähriger Junge, bestanden präoperativ zusätzlich Lungenmetastasen und eine Infiltration des Primärtumors in die Halsmuskulatur. Postoperativ trat bei diesem Jungen eine Lymphangiosis carcinomatosa auf sowie eine Infiltration der Trachea. Alle bestehenden Metastasen und Infiltrationen konnten durch eine Radiojod-Therapie zur vollständigen Remission gebracht werden. Insgesamt bestanden damit bei 2 von 8 Patienten präoperativ eine Infiltration in die Halsweichteile und zusätzlich Fernmetastasen.

2 Monate postoperativ traten bei einer Patientin radiojod-speichernde Lungenmetastasen, bei einer zweiten Patientin erneut Knochenmetastasen und bei dem 8-jährigen Jungen erneute Lungenmetastasen auf. Lokalrezidive oder cervikale Lymphknotenmetastasen wurden postoperativ nicht bekannt.

Die vierte Gruppe umfaßte 15 Patienten (37%) mit follikulärem Carcinom und einem undifferenzierten Anteil bis zu 95% und einem Durchschnittsalter von 60 Jahren. 4 Patienten sind bisher verstorben, ihr Durchschnittsalter lag bei 72 Jahren. Von 2 Patienten ist die Überlebenszeit nicht bekannt, eine Patientin, 90 Jahre alt, überlebte 2 Wochen, die andere Patientin, 69 Jahre alt, überlebte 10 Jahre.

Die jüngste Patientin in dieser Gruppe mit überwiegend undifferenzierten Anteilen war bei Diagnosestellung 21 Jahre alt. Sie lebt seit 8 Jahren ohne Rezidiv. Ein Patient dieser Gruppe hatte präoperativ Lymphknotenmetastasen, bei 2 Patienten bestand eine Infiltration in die Halsweichteile. Bei keinem der Patienten waren präoperativ Fernmetastasen bekannt. Über 2 Patienten dieser Gruppe lagen postoperativ keine weiteren Informationen vor, damit waren nur 13 postoperativ auswertbar. Bei einer Patientin hatten sich 7 Monate postoperativ ein radiojodspeicherndes Lokalrezidiv und bei zweien Lungenmetastasen entwickelt.

Von 33 weiblichen Patientinnen mit follikulärem Carcinom leben noch 27. 17 Patientinnen (15 Lebende, 2 Tote) haben 5 Jahre überlebt. 4 Patientinnen waren vor Ablauf der 5 Jahre verstorben. 8 Patienten (7 Lebende, 1 Tote) erreichten das 10. postoperative Jahr.

Von 8 männlichen Patienten mit follikulärem Carcinom ist bisher einer verstorben. Seine Überlebenszeit ist nicht bekannt. Von den 7 übrigen Patienten haben zwei das 5. postoperative Jahr und zwei das 10. postoperative Jahr erreicht. 3 Patienten leben seit 3 1/2 bis 4 Jahren.

Die Fünfjahresüberlebensrate für beide Geschlechter, berechnet nach der life-table-Methode betrug 92%, die Zehnjahresüberlebensrate 74%. 14 Patienten (10 weiblich, 4 männlich) waren unter 40 Jahre alt. Dabei sind 2 Patienten mit einem undifferenzierten Anteil von 30 bzw. 90% im Alter von 8 und 21 Jahren. Beide Patienten leben seit über 8 Jahren.

Eine Übersicht über die 4 Gruppen des follikulären Carcinoms gibt Tab. 16.

Follikuläres Ca	Zahl der Ca	Alter d. Pat.	Zahl der Toten	Alter d. Toten	ÖLZ d. Toten	Pat.-Alter < 40
100% diff.	n 6 % 15	43	/	/	/	n 4 % 67
→ 10% undiff.	n 12 % 29	51	n 2 % 17	76	11T 6 J	n 4 % 33
→ 50% undiff.	n 8 % 20	42	n 1 % 12,5	73	2,5J	n 5 % 63
→ 95% undiff.	n 15 % 37	60	n 4 % 27	72	2 Wo 10 J /, /	n 1 % 7

Follikuläres Ca	präoperativ			postoperativ			
	LK Met prä Op	Lokal-infiltrationen	Fern-metastasen	LK Met post Op	Lokal-rezidiv	Lokal-infiltrationen	Fern-metastasen
100% diff.	/	/	/	n 2 % 33	/	/	/
→ 10% undiff.	n 1 % 8	/	n 1 % 8	/	n 1 % 8	/	n 2 % 17
→ 50% undiff.	n 3 % 37,5	n 2 % 25	n 2 % 25	/	/	n 1 % 12,5	n 3 % 37,5
→ 95% undiff.	n 1 % 7	n 2 % 13	/	/	n 1 % 8	/	n 2 % 15

Tab. 16 Übersicht über die follikulären Carcinome
mit unterschiedlich hohem undifferenziertem Anteil

Abb. 10 a und 10 b zeigen das histologische Bild eines
follikulären Carcinoms.



Abb. 10 a

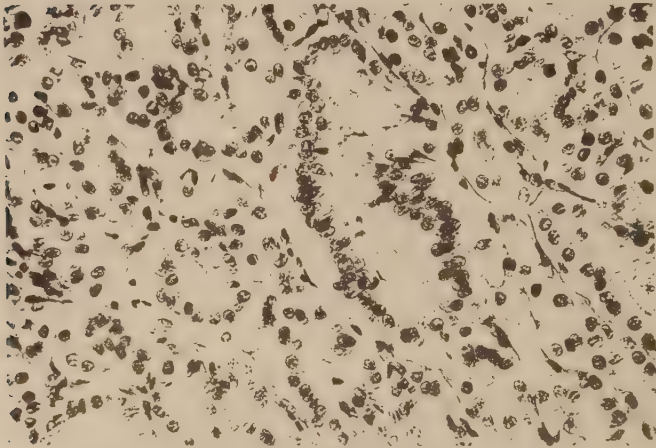


Abb. 10 b

4.7.3. Das anaplastische Carcinom

Von 16 Patienten mit anaplastischem Carcinom waren 14 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren und 2 männlich mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren, wobei einer der beiden Patienten 49, der andere 70 Jahre alt war. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 7:1. Kein Patient war jünger als 40 Jahre. Das polymorph bzw. riesenzellige Carcinom war mit 9 Patienten der häufigste Tumortyp gefolgt vom spindelzelligen mit 3 und kleinzelligen mit 2. 2 Carcinome stellten Mischtypen dieser 3 Zellarten dar. Von 16 Patienten leben noch 2 Patienten, 14 Patienten sind bereits verstorben. Ihre mittlere Überlebenszeit betrug 6 Monate. Die 2 überlebenden Patientinnen leben seit 4 1/2 und 3 1/2 Jahren.

Bei 3 Patienten bestand präoperativ eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten, 2 hatten Hiluslymphome und eine Patientin mediastinale Lymphome (38%). Eine Infiltration in die Halsweichteile bestand intraoperativ bei 4 Patienten (25%). Fernmetastasen waren präoperativ bei weiteren 5 Patienten bekannt (31%), davon hatten 4 Patienten Lungenmetastasen und einer Knochenmetastasen.

Postoperativ kam es bei 6 Patienten (38%) zu einem erneuten Tumorwachstum. Die präoperativ bestandene Infiltration der Halsweichteile dehnte sich bei 2 Patienten weiter aus, bei 4 Patienten trat sie neu hinzu. Bei 3 der 14 Toten konnte die Sektion ausgewertet werden. Alle 3 Patienten hatten eine generalisierte Metastasierung, die präoperativ nicht bekannt war bzw. bestand. Bei einer noch lebenden Patientin zeigte sich 3 1/2 Jahre postoperativ röntgenologisch eine Lungenmetastasierung. Bei weiteren 3 Patienten traten Fernmetastasen auf, im 1. Fall Knochenmetastasen, im 2. Hirnmetastasen und im 3. Lungenmetastasen (44%).

Abb. 11 a und 11 b zeigen den histologischen Schnitt eines anaplastischen Carcinoms.

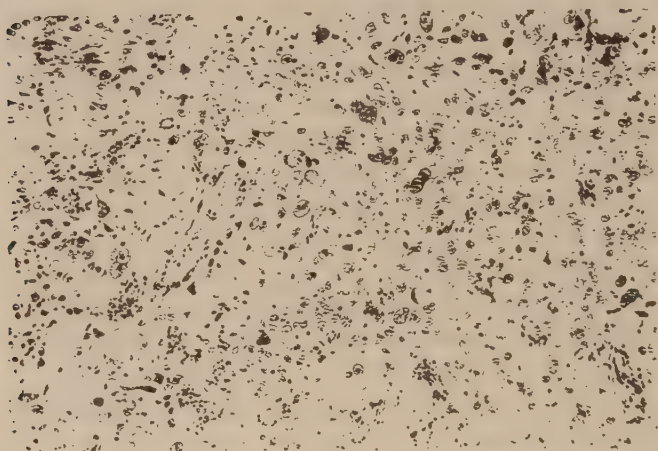


Abb. 11 a

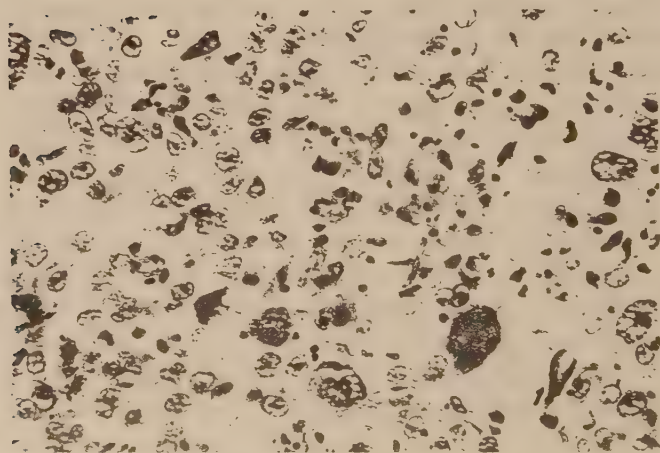


Abb. 11 b

4.7.4. Das C-Zell-Carcinom

Von 16 Patienten mit C-Zell-Carcinom waren 9 weiblich, 7 männlich. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 1,3:1. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 42 Jahre, das der Männer 48 Jahre. 8 Patienten waren jünger als 40 Jahre. 9 von diesen C-Zell-Carcinomen traten sporadisch auf, 3 von 16 in der familiären Form im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ IIa (Sipple-Syndrom). Bei 2 Patienten waren keine weiteren Angehörigen bekannt, 2 Patienten verweigerten eine Screening-Untersuchung (Stimulationstest) zur Bestimmung des Serumcalcitoninspiegels.

3 Patienten sind bisher verstorben (2 Männer, 1 Frau). Ihre mittlere Überlebenszeit lag bei 2 1/2 Jahren. Die älteste Patientin unter ihnen, 81 Jahre alt, überlebte 4 Monate, der zweitälteste Patient, 73 Jahre alt, überlebte 14 Monate, der jüngste dieser Patienten, 54 Jahre alt, überlebte 6 Jahre. Bei letzterem lag ein C-Zell-Carcinom mit Serotonin produzierenden Zellen in der Schilddrüse vor.

In 5 Fällen wurden präoperativ cervikale Lymphknotenmetastasen beobachtet (31%), eine Infiltration in die Halsweichteile oder Fernmetastasen wurden präoperativ nicht diagnostiziert. In 2 Fällen entwickelten sich postoperativ Fernmetastasen (im 1. Fall Lungen-, im 2. Fall Knochenmetastasen). Bei einem Patienten traten zusätzlich Lymphknotenmetastasen auf.

Eine Übersicht über das anaplastische und das C-Zell-Carcinom gibt Tab. 17.

	Zahl der Ca	ϕ Alter d.Pat.	Zahl der Toten	ϕ Alter d.Toten	ϕ ÜLZ d.Toten	Pat. - Alter < 40
medullär	n 16 % 10	45	3	69	2 1/2 J	n = 8 % = 50
anaplastisch	n 16 % 10	63	14	64	6 Mo.	/

	präoperativ			postoperativ			
	LK Met pra Op.	Lokal- infil- tration	Fern- meta- stasen	LK-Met post. Op.	Lokal- rezidiv	Lokal- infil- tration	Fern- meta- stasen
medullär	n 5 % 31	/	/	n = 1 % = 6	/	/	n 2 % 12,5
anaplastisch	n 6 % 38	n 4 % 25	n 5 % 31	/	n 6 % 38	n 6 % 38	n 7 % 44

Tab. 17 Übersicht über die C-Zell (medullären) und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome

Eine C-Zell-Carcinomformation zeigen Abb. 12 a und 12 b.

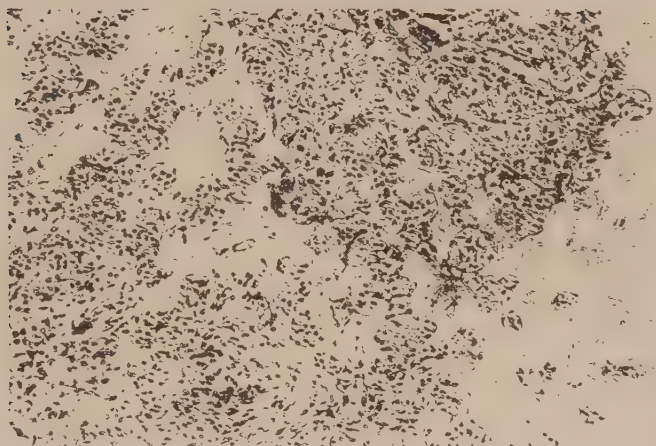


Abb. 12 a

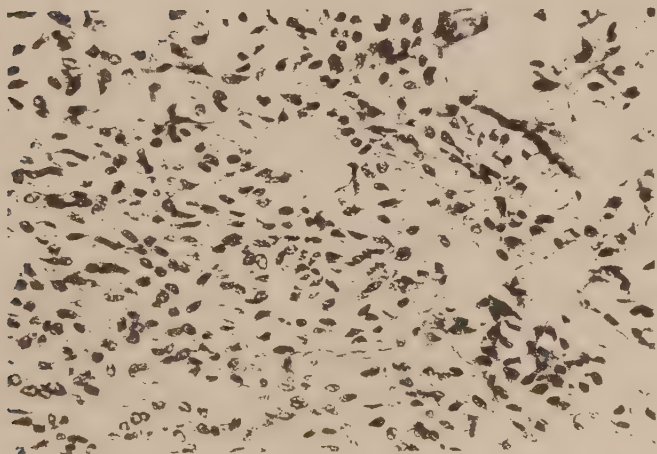


Abb. 12 b

4.7.5. Metastasen extrathyreoidaler Tumore

Bei 8 Patienten wurde eine solitäre Schilddrüsenmetastase eines extrathyreoidalen Tumors gefunden, bei einer Patientin waren es multiple Metastasen in beiden Schilddrüsenlappen. Von diesen 9 Patienten waren 4 männlich und 5 weiblich.

8 der Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von 13,8 Monaten sind bereits verstorben. Über die 9. Patientin liegen diesbezüglich keine Informationen vor.

Das Durchschnittsalter der 9 Patienten betrug 55 Jahre. Die Primärtumoren waren unterschiedlicher Herkunft. In 2 Fällen lag ein Larynxcarcinom vor, in 2 weiteren Fällen ein Sarkom. Bei den übrigen Primärtumoren handelte es sich um ein Hypernephrom, ein Ovarialcarcinom, ein Plattenepithelcarcinom der Lunge, einen anaplastischen Tumor unbekannter Herkunft und schließlich um ein Mammacarcinom mit multiplen Metastasen in beiden Schilddrüsenlappen.

Die Metastasen des Mammacarcinoms enthielten undifferenzierte Zellen eines Adenocarcinoms. 1 Monat nach der Thyreoidektomie vor 10 Jahren traten Lymphknotenmetastasen bds. supraklavikulär auf. Das Mammacarcinom wurde ein halbes Jahr nach der Schilddrüsenexstirpation in der rechten Brust der Patientin entdeckt. Im selben Jahr traten Knochenmetastasen in der Brustwirbelsäule auf. Aufgrund des klinischen Verlaufes ist es unwahrscheinlich, daß diese Patientin noch lebt.

4.7.6. Lymphom der Schilddrüse

Bei 2 unserer 161 Carcinompatienten bestand ein malignes Lymphom der Schilddrüse. Beide Patienten waren weiblich. Ihr Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 76 Jahre. Beide Patientinnen sind verstorben, ihre postoperative Überlebenszeit konnte nicht ermittelt werden.

4.7.7. Plattenepithelcarcinom der Schilddrüse

Zwei Patientinnen hatten ein Plattenepithelcarcinom der Schilddrüse. Ihr Durchschnittsalter betrug 71 Jahre und beide sind verstorben. Eine Patientin überlebte 1 1/2 Jahre, von der zweiten Patientin ist die Überlebenszeit nicht bekannt.

4.7.8. Narbencarcinom der Haut nach Schilddrüsenoperation

Bei einer 71-jährigen Patientin wurde ein nicht von der Schilddrüse ausgehendes ulzeriertes papilläres Plattenepithelcarcinom diagnostiziert, sie war 1945 an der Schilddrüse operiert worden. Die Operationswunde hatte sich nie verschlossen. Es bildete sich eine Fistel zur Haut mit einer oberflächlich sichtbaren Ulzeration. Bis 1976 verweigerte die Patientin jegliche Behandlung. 1976 wurde sie mit dem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom in unsere Klinik eingewiesen. Es bestand eine Struma mit kaltem Knoten, intraoperativ zeigte sich ein tumoröses Gewebe mit Infiltration in die Halsweichteile. Die Patientin wurde thyreoidektomiert und starb 5 Jahre später. Die Todesursache konnte nicht ermittelt werden.

Einen Überblick über die Überlebensraten der vier häufigsten Schilddrüsenkarzinome gibt Tab. 18.

	1 JÜLR %	5 JÜLR %	10 JÜLR %
1. Papillär		78	74
2. Follikulär		92	74
3. Anaplastisch	25	/	/
4. C-Zell-Carcinom		78	78

Tab. 18 Übersicht über die 1, 5 und 10 Jahresüberlebensraten der wichtigsten Schilddrüsenkarzinome.

	Präoperativ			in %
	LK- metastasen	Infiltration in die Halsweichteile		Fern- metastasen
1) Papillär	38	7		3
2) Follikulär	12	10		5
3) Anaplastisch	38	25		31
4) Medullär	31	/		/
Postoperativ				
	LK- Metastasen	Lokal- rezidiv	Infiltration in die Halsweichteile	Fern- metastasen
1) Papillär	21	10	3	7
2) Follikulär	8	5	3	13
3) Anaplastisch	/	38	38	44
4) Medullär	6	/	/	13

Tab. 19 Übersicht über die Häufigkeit prä- und postoperativer Metastasierungen der Schilddrüsencarcinome

Einen Überblick über die prä- und postoperative Metastasierung der Schilddrüsenkarzinome gibt Tab. 19.

4.8. Prognose der Schilddrüsenkarzinome

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde ein life-table-Verfahren angewandt. Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung des Carcinoms und Abschluß der Studie betrug maximal 14 Jahre, minimal 2 Monate.

Abb. 13 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten (Prognose) der vier häufigsten Schilddrüsenkarzinome.

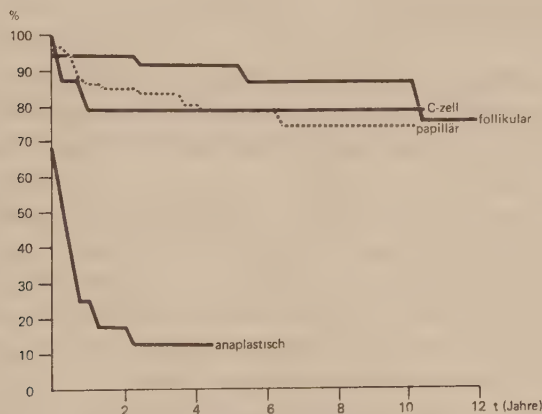


Abb. 13 Prognose der SD-Carcinome

Die eindeutig schlechteste Prognose hatte das anaplastische Carcinom. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug nur 25%. Kein Patient erreichte bisher das fünfte postoperative Jahr. Die mittlere Überlebenszeit betrug 6 Monate.

Die 5-Jahresüberlebensrate des papillären Carcinoms war mit 78% ebenso hoch wie die des C-Zell-Carcinoms.

Die beste Prognose wies das follikuläre Carcinom auf, seine 5-Jahresüberlebensrate betrug 92%.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des anaplastischen Carcinoms unterschied sich beträchtlich von den übrigen 3 Carcinomformen.

Ein Vergleich dieser vier Tumortypen wurde mit dem Lee-Desu-Test aufgestellt.

Der Unterschied zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit des anaplastischen Carcinoms und denjenigen der übrigen 3 Carcinome war mit $p \leq 0,001$ hoch signifikant.

4.9. Adjuvante Therapie

4.9.1. Strahlentherapie

111 Patienten (69%) erhielten zur Elimination der Restschilddrüse eine Radiojodtherapie und 21 Patienten (13%) eine perkutane Radiatio mit Tele-Cobalt-60. Bei 15 Patienten (9,3%) wurde eine Kombinationstherapie aus Jod-131 und Cobalt-60 durchgeführt. Bei 14 Patienten (8,7%) wurde auf eine Strahlentherapie verzichtet. Bei 5 dieser 14 Patienten blieb unbekannt, ob sie sich in einer anderen Klinik einer Strahlentherapie unterzogen. Bei 23 Patienten (14,3%) wurde die erste Radiojodtherapie durch eine zweite therapeutische Radiojodbestrahlung und bei 4 Patienten (2,5%) durch eine weitere dritte Radiojodbestrahlung zur Elimination von speichernden Metastasen ergänzt. Von 74 Patienten mit papillärem Carcinom erhielten 63 (85%) eine Radiojodtherapie, 3 (4%) eine perkutane Radiatio, 3 (4%) eine Kombinationstherapie und 5 Patienten (7%) keine Strahlentherapie.

Von 41 Patienten mit follikulärem Carcinom erhielten 35 Patienten (85,4%) eine Radiojodtherapie, 3 (7,3%) eine Kombinationstherapie und 3 Patienten (7,3%) keine Strahlentherapie.

Von 16 Patienten mit anaplastischem Carcinom wurden 5 (31%) mit einer Radiojodtherapie und 8 Patienten (50%) mit einer perkutanen Strahlentherapie behandelt. 2 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie und eine Patientin verstarb am 4. postoperativen Tag, ohne daß eine Strahlentherapie begonnen wurde.

Bei 6 von 16 Patienten (38%) mit C-Zell-Carcinom wurde eine kombinierte Therapie aus Jod-131 und Cobalt-60, bei 6 (38%) eine Radiojodtherapie und bei einer Patientin wurde nur eine perkutane Bestrahlung durchgeführt. 3 Patienten (18%) wurden ohne adjuvante Strahlentherapie entlassen.

Von 9 Patienten mit Schilddrüsenmetastasen extrathyreoidaler Tumore erhielten 4 eine perkutane Radiatio, 2 eine Radiojodtherapie, eine eine Kombinationstherapie und 2 Patienten keinerlei Strahlentherapie in unserer Klinik.

Die 2 Patientinnen mit einem Lymphom der Schilddrüse erhielten eine perkutane Radiatio, ebenso die 2 Patienten mit dem Plattenepithelcarcinom der Schilddrüse.

4.9.2. Hormonsubstitution

Bei allen Patienten, die die Hormonkarenzzeit von 4 Wochen postoperativ überlebt haben und bei denen keine Metastasen extrathyreoidaler Tumore vorlagen, wurde eine Suppressions-therapie mit 250-300 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Laevothyroxin-Natrium, einem T_4 -Präparat, durchgeführt. Patienten mit Schilddrüsenmeta-stasen extrathyreoidaler Tumore erhielten, falls notwendig, eine Substitutionstherapie. Für die Suppressionstherapie be-gannen wir mit 100-150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, um in wöchentlichem Abstand die Dosis jeweils um 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ zu erhöhen, bis der TRH-Test negativ war.

4.9.3. Chemotherapie

4 Patienten (2,5%) wurden chemotherapiert. 2 der Patienten hatten ein anaplastisches Carcinom, einer ein C-Zell-Carcinom

und ein Patient ein papilläres Carcinom mit einem hohen undifferenzierten Anteil. Alle 4 Patienten sind bereits verstorben, ihre mittlere Überlebenszeit betrug 8,5 Monate und ihr Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 63 Jahren. Eine Übersicht über die verwendeten Präparate und den Verlauf dieser 4 Patienten gibt Tab. 20.

CT	CHT	ST	Met	ÜLZ post OP
51 J., Ana- plast. Ca	Vincristin Endoxan	Thyreoidektomie mod. Neck dissec- tion	Co-60 Lokalrezidiv	2 Mo
63 J., Ana- plast. Ca	Adriablastin Bleomycin	Thyreoidektomie Thyreoidektomie	Co-60 Betatron 1. Lu-Met-Remission 2. Hirnmetastasen	4 Mo
65 J., Pap. Ca	Vincristin Adriablastin	Thyreoidektomie	Co-60 Lu-Metastasen	12 Mo
75 J., C-Zell-Ca	Vincristin Adriablastin Endoxan	Thyreoidektomie	Jod-131 Co-60 1. LK-Metastasen 2. Knochenmetastasen	13 Mo

- 61 -

Tab. 20 Übersicht über die vier Patienten
mit Chemotherapie

CT = Chemotherapie
ChT = Chirurgische Therapie
ST = Strahlentherapie
Met = Metastasen
ÜLZ = Überlebenszeit

Nur bei einer 63-jährigen Patientin zeigte sich ein partieller Erfolg. Während sich bei ihr Lungenmetastasen zurückbildeten, erschienen gleichzeitig neue Hirnmetastasen; sie überlebte 4 Monate.

4.10. Verlaufskontrolle

Die erste Verlaufskontrolle mit Laborchemie, Thoraxaufnahme und Ganzkörper-Abkling-Scan nach Radiojodbestrahlung zur Elimination der Restschilddrüse erfolgte jeweils einen Monat nach der Operation. Die weiteren Kontrollen erfolgten weit aus seltener als im Fragebogen vorgegeben war. In halbjährlichen bis jährlichen Kontrollen ließen sich die Patienten teils in unserer Klinik, vielfach jedoch auch bei niedergelassenen Internisten, untersuchen.

4.11. Nachuntersuchung

Die noch lebenden und erreichbaren Patienten wurden in unserer Poliklinik zur Nachuntersuchung einbestellt. Es wurde eine Anamnese des derzeitigen Befindens erhoben sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen, besonders die Recurrensparesen, Hypoparathyreoidismen, eventuelle Lymphknotenmetastasen, Lokalrezidive und Fernmetastasen (radiologische bzw. nuklearmedizinische Untersuchungsergebnisse) wurden in anderen Kapiteln bereits analysiert.

5. DISKUSSION

5.1. Carcinominzidenz

An der Diskrepanz zwischen Carcinominzidenz und Strumainzidenz pro eine Million Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland (105, 106) lassen sich die Schwierigkeiten für Kliniker und Operateure ermessen bei der frühzeitigen Diagnosestellung des Schilddrüsenkarzinoms.

7,8% aller Schilddrüsenoperationen in unserer Klinik waren Carcinomoperationen. Dabei schienen die Carcinomoperationen und damit die Inzidenz seit Bestehen unserer Klinik stetig anzusteigen. Während es 1969 und 1970, den ersten zwei Jahren nach Eröffnung der Klinik, noch fünf respektive vier Operationen pro Jahr waren, zählten wir 1981 bzw. 1982 15 bzw. 14 Operationen und 1980 24 Operationen (s. Abb. 3).

Berkhoff und Ungeheuer beobachteten in den letzten 10 Jahren ebenfalls eine Zunahme der Gesamtzahl der Schilddrüsenoperationen um das Doppelte (9). Wesentlichen Anteil an dieser Zunahme hat die operative Abklärung szintigraphisch kalter Knoten bei Patienten unter 20 und über 60 Jahren sowie warmer bzw. heißer Knoten bei jungen Patienten. Die Malignomrate in kalten Knoten schwankt erheblich in der Literatur. Sie liegt bei Pfannenstiel bei 1-3% (104), bei Galvan und Pohl (45) sowie bei Alderson (1) bei 5% und bei Pörtner und Ungeheuer (109) bei 15,7%. Die Malignomrate in warmen Knoten wird mit 3-8% angegeben (100). Durch die häufigere operative Abklärung solcher Knoten stieg scheinbar auch die Carcinominzidenz. Dies ist jedoch weniger auf einen absoluten Anstieg der Schilddrüsenkarzinome zurückzuführen, wie große schweizer Studien zur Untersuchung der Wirkung der Jodsalzprophylaxe auf die Carcinomhäufigkeit zeigten, als vielmehr auf das in den letzten Jahren gestiegene Gesundheitsbewußtsein, die Information in den Medien, die modernen Vorsorge-

untersuchungen sowie das Wissen um die Malignomverdächtigkeit eines kalten Knotens (136, 141). An manchen Kliniken zeichnete sich wiederum ein Abfall der Carcinominzidenz in den letzten Jahren ab (73, 131). Der Grund für diese Abnahme könnten laut Hedinger (88) Verschiebungen im Biopsiematerial sein und bedürften einer neuerlichen exakten Überprüfung.

5.2. Geschlechtsverteilung

Unter den Schilddrüsencarcinompatienten unseres Krankengutes zeigte sich ein klares Überwiegen des weiblichen Geschlechtes. Diese Beobachtung ist auch in der Literatur wiederzufinden. (32, 87, 109, 125, 139). Strötges hält den Einfluß des Östrogenspiegels auf die Tumorgenese als Ursache für wahrscheinlich (128). Untersuchungen darüber liegen jedoch noch nicht vor. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der verschiedenen Carcinome war teilweise recht unterschiedlich und wird im Teil Histologie nochmals berücksichtigt.

5.3. Altersverteilung

Für alle 161 Carcinompatienten betrug das Durchschnittsalter 52 Jahre.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung betrug bei den Frauen 51, bei den Männern 53 Jahre.

Aus der Literatur erhält man ähnliche Ergebnisse: Rasmussen (1978, 56 Jahre), Börner (1978, 50 Jahre) und Neracher (1975, 56,5 Jahre).

Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, ergab die Altersverteilung aller Schilddrüsencarcinomfälle bei den Frauen zwei Gipfel. Der erste lag zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, ein zweiter höherer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Bei den Männern ergab sich kein eindeutiger Altersgipfel. Hier war das Carcinom zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr fast gleichmäßig häufig anzutreffen. Aus der Literatur ergibt sich ebenfalls für die Frauen der höchste Altersgipfel

zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, während bei den Männern im Gegensatz zu unserem Krankengut die Häufigkeit der malignen Carcinome mit dem Alter bis zum 70. Lebensjahr stetig ansteigt (16, 87, 109).

Der jüngste Patient mit Schilddrüsenkarzinom, der aus der Literatur bekannt ist, war bei Diagnosestellung 4 Jahre alt (16). Unser jüngster Patient war ein 8-jähriger Junge mit einem follikulären Carcinom. Die älteste Patientin war 90 Jahre alt und hatte ein anaplastisches Carcinom.

5.4. Anamnese

Trotz der apparativen diagnostischen Methoden zur Erkennung der Schilddrüsenkarzinome sind die Anamnese sowie die klinische Untersuchung wichtige Entscheidungshilfen bei der Indikationsstellung zur Operation. Wesentliche Aspekte neben dem Komplex der zur Aufnahme führenden Symptome der Patienten sind das Alter, das Geschlecht sowie Radiatio der Halsregion im Kindesalter.

Gutartige Schilddrüsenknoten nehmen im Alter zu, während differenzierte Schilddrüsenkarzinome in allen Altersgruppen vorkommen können.

Gutartige Schilddrüsenknoten sind bei Frauen weitaus häufiger als bei Männern, während Schilddrüsenkarzinome bei Frauen nur etwas häufiger als bei Männern vorkommen (9, 73, 75). Ein neu aufgetretener Schilddrüsenknoten ist damit bei einem jungen Mann malignitätsverdächtiger als bei einer alten Frau mit Struma nodosa.

Auch die Anamnese über die Dauer des Bestehens eines Knotens ist von diagnostischer Bedeutung. Neu aufgetretene Knoten sind eher malignitätsverdächtig als lang bestehende Knoten. Dabei schließt jedoch langsames Wachstum, wie unsere Ergebnisse zeigen, das Vorliegen eines Carcinoms nicht aus.

Die Strahlenexposition der Schilddrüse, sei es durch externe Radiatio oder durch Jod-131-Bestrahlung, wird allgemein als eindeutiger Faktor in der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms angesehen.

Winship und Rosvoll beobachteten eine mittlere Latenzzeit von 9 Jahren zwischen Bestrahlung und Entdeckung des Schilddrüsenkarzinoms (147). 80% der von ihnen untersuchten Kinder mit einem Schilddrüsenkarzinom hatten eine Bestrahlung der Halsregion erhalten.

Ein seltener aber überaus wichtiger Hinweis auf ein Schilddrüsenkarzinom bei Vorliegen eines Schilddrüsenknotens ist ein anamnestisch bekanntes Apudom. Am häufigsten handelt es sich hierbei um ein Phäochromocytom, das zusammen mit einem C-Zell-Carcinom (ebenfalls ein Apudom) als sogenanntes "Sipple-Syndrom" auftritt (42, 72, 85, 89, 97, 117, 123). Das Sipple-Syndrom kommt familiär häufig im Rahmen der "Multiplen Endokrinen Neoplasie" (MEN) vor. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Entartung von Teilen des chromaffinen Zell-Systems, das sich vom Neuroektoderm ableitet und im ganzen Körper verteilt vorkommt. Die Tumoren dieser chromaffinen Zellen sind hormonaktiv und daher, beim C-Zell-Carcinom der Schilddrüse z. B., an einer Erhöhung des Calcitonin-Spiegels im Blut zu erkennen. Diese Tatsache macht man sich durch radioimmunologische Bestimmung des Hormons zunutze.

5.5. Symptome

5.5.1. Struma und/oder Knoten. (Frühsymptome)

Es gibt wenig charakteristische Frühsymptome für das Schilddrüsenkarzinom (4, 5, 16, 112). Heiserkeit, Dysphagie, Dyspnoe sowie ein Horner-Syndrom sind oft schon Zeichen für infiltratives, lokal destruierendes Wachstum sowie Spätsymptom verdrängend wachsender Tumoren der Schilddrüse (14, 101, 129).

Die Aufmerksamkeit wird daher auf den Ursprungsort des Tumors, die Schilddrüse, gerichtet. Die Schilddrüsenvergrößerung ist jedoch die häufigste Veränderung dieses Organs überhaupt, während das Carcinom eine der seltensten Erkran-

kungen darstellt (106). Jeder Schilddrüsenknoten ist potentiell maligne. Bei der Häufigkeit der knotigen Schilddrüsenveränderungen in der Bundesrepublik allgemein und mehr noch in Gebieten, in denen die nodöse Struma endemisch auftritt (Bayern, Schweiz), stellt sich das Problem, die ausgesprochen seltenen malignen Knoten aus der Vielzahl der degenerativen Knoten rechtzeitig zu erkennen. Zweifellos ist ein plötzlich oder auch langsam wachsender Knoten das häufigste Symptom aller Schilddrüsenkarzinom-Patienten (110). Da bei Frauen im mittleren und höheren Alter eine Struma häufiger auftritt als bei Männern, und regressive Veränderungen im Rahmen eines physiologischen Alterungsprozesses oft einknotig oder mehrknotig sind, ist es weitaus schwieriger, in dieser Gruppe ein Malignom zu erkennen als z. B. bei jungen Männern mit einem plötzlich auftretenden Solitärknoten im Bereich der Schilddrüse (15, 17, 104, 114). Die besondere Problemgruppe beim Schilddrüsenkarzinom ist also die der älteren Frauen mit langjähriger mehrknotiger Strumaanamnese. 72% unserer Patienten klagten über einen Knoten am Hals, der entweder neu aufgetreten oder im Rahmen einer Struma nodosa bekannt war und plötzlich an Größe zugenommen und dessen Konsistenz sich verändert hatte.

Bei 67% unserer Patienten bestand klinisch eine Schilddrüsenvergrößerung. Bei 51% dieser Patienten handelte es sich klinisch um eine Struma nodosa, wobei sich ein oder selten mehrere Knoten seit einiger Zeit verändert hatten und dadurch dem Patienten aufgefallen waren. Nur bei 16% der Patienten bestand klinisch eine reine Struma diffusa ohne Knoten.

Der Solitärknoten war in unserem Krankengut ein weitaus selteneres Symptom als der wachsende Knoten im Rahmen einer Struma nodosa.

Auch stellten sich einige Knoten punktionscytologisch als Lymphknotenmetastasen heraus. Bei der Mehrzahl der Solitärknoten handelte es sich jedoch um das primäre Schilddrüsenkarzinom.

5.5.2. Übrige Symptome (Spätsymptome)

Das häufigste Spätsymptom unserer Patienten war Heiserkeit (17,8%). Bei fast der Hälfte dieser Patienten lag bereits eine Recurrensparese vor. Die Ursache der Parese unserer Patienten war, wie auch in der Literatur beschrieben, meist ein anaplastisches oder aggressiv wachsendes papilläres Carcinom (17, 101, 105, 112).

Gewichtsabnahme war das zweithäufigste Spätsymptom (16%). Bei allen Betroffenen lag der Verlust bei über 10 kg in wenigen Wochen. Bei etwa der Hälfte der Carcinompatienten mit Gewichtsabnahme lag ein Tumor mit Infiltration des angrenzenden Gewebes, mit Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen vor. Bei der Hälfte jedoch lag ein gut abgrenzbarer Tumor vor, der in toto entfernt werden konnte und noch keine Metastasen gesetzt hatte. Die Gewichtsabnahme ist ein unspezifisches Zeichen und deutet nicht immer auf einen aggressiv wachsenden Tumor hin. Sie ist auch nicht unbedingt Ausdruck eines Tumorspätstadiums, sollte jedoch immer eine gründliche Untersuchung veranlassen, insbesondere wenn es wie in unserem Krankengut nicht das einzige Symptom ist, das von dem Patienten geäußert wird, sondern kombiniert mit Solitärknoten oder Struma nodosa auftritt.

Dysphagie, ebenfalls ein Spätsymptom, war ein ähnlich häufiges Symptom wie Gewichtsabnahme (15%). Sie deutet meist auf Verdrängung bzw. Impression des Oesophagus durch eine große Tumormasse hin.

Stridor entsteht durch den selben Mechanismus. Das betroffene Organ, die Trachea, ist der Schilddrüse direkt benachbart. Lymphknotenvergrößerung im Halsbereich ist eines der wichtigsten Symptome im Rahmen der Carcinomdiagnostik. Die cervicalen Lymphknoten sind erste Stationen der Metastasierung besonders der papillären Schilddrüsencarcinome (3, 5, 47, 64, 87, 110, 112, 124). Die Größe des Primärtumors variiert

dabei stark. Auch okkulte papilläre Carcinome können bereits in die regionären Lymphknoten metastasiert sein (86). Lymphknotenmetastasen bedeuten daher nicht immer ein fortgeschrittenes Tumorstadium und somit eine schlechte Prognose und sind daher nicht in jedem Fall ein Spätsymptom. Woolner zum Beispiel ignorierte die Präsenz cervicalen Lymphome bei seiner TNM-Einteilung, die trotz dieser Tatsache gut mit seinen Spätergebnissen korrelierte (64, 149, 150).

Auch Hirabayashi und Lindsay konnten keinen Unterschied zwischen den Überlebensraten von papillären Carcinomen mit und ohne Lymphknotenmetastasen erkennen (57).

Cady äußerte sogar, daß Patienten mit vielen cervicalen Lymphomen eine bessere Prognose haben als Patienten ohne Metastasen (23).

Die japanische Gruppe um Ito und Noguchi berichtete ebenfalls über den fehlenden Einfluß von Lymphknotenmetastasen auf die Prognose der Schilddrüsencarcinompatienten (64). Sie begründet dies mit der leicht zugänglichen anatomischen Lage dieser Metastasen und mit dem meist langsamen Wachstum der differenzierten Zellen dieser Metastasen. Diese Eigenschaften erlauben eine frühzeitige Erkennung und Enukleation.

Schmerzen im Bereich der Schilddrüse, ein tumoruntypisches Zeichen, wurden genauso häufig wie Lymphknotenschwellung von den Patienten angegeben. In der Literatur wurde dieses Symptom nicht genannt. Teils handelte es sich dabei um Entzündungsschmerz bei deutlich gespannten und geröteten Knoten, teils um unspezifische Schmerzen.

Hinterkopfschmerzen, ein Symptom, das durch Druck eines schnell wachsenden Knotens auf den Nervus hypoglossus ausgelöst wird sowie das Horner-Syndrom, dem eine Infiltration des Grenzstranges oder des sympathischen Plexus im Halsbereich zugrunde liegt, sind seltene Spätsymptome, die aus ärztlicher Sicht von geringem Wert sind, da die Diagnosestellung für den Patienten praktisch immer zu spät kommt (17, 94, 101).

5.5.3. Konsistenz der Schilddrüsenknoten

Ein weiteres häufig auftretendes Indiz für einen malignen Prozeß ist die derbe Konsistenz der Knotenstruma oder eines solitären Knotens (15, 16, 97, 101, 102, 113, 114).

5.5.4. Symptombdauer

Bedeutend für die Beurteilung der Dignität von Knoten bzw. Strumen ist die Dauer der Symptome. Schnell wachsende Knoten sind zwar malignomverdächtiger als langsam wachsende Strumen, wir sahen jedoch bei einem Drittel unserer Patienten einen langsamen Verlauf in der Größenordnung von mehreren Jahren. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine jahrelange Strumaanamnese.

Ein Drittel der Patienten gab eine Symptombdauer von weniger als drei Monaten an. Bei einer derartig kurzen Knotenanamnese von wenigen Wochen muß immer an ein Carcinom gedacht werden. Hier kann die Erkennung des Tumors in einem Frühstadium erfolgen und damit die Prognose des Patienten entscheidend beeinflußt werden. Nach Erhebung der aufgeführten anamnestischen Daten und Zusammenschau der genannten Symptome kann nun die weitere Schilddrüsendiagnostik gezielt vorgenommen werden. Da wie erwähnt viele der besprochenen Symptome Spätzeichen des Schilddrüsencarcinoms darstellen, konzentriert sich die Aufmerksamkeit für die Frühdiagnostik auf das Organ Schilddrüse und speziell auf den verdächtigen Knoten.

5.6. Diagnostik

5.6.1. Szintigraphie

Die Szintigraphie dient der exakten Lokalisation der Schilddrüse und der funktionellen Aktivität der verschiedenen Schilddrüsenbereiche.

Für die Carcinomdiagnostik sind folgende Aussagen besonders wichtig:

1. Nachweis und Abgrenzung kalter, warmer und heißer Knoten in der Schilddrüse.
2. Zuordnung von tastbaren Knoten zur Schilddrüse oder zu extrathyreoidalem Gewebe.
3. Nachweis von funktionstüchtigen Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms nach Thyreoidektomie.

Jeder tastbare klinisch auffällige Knoten in der Schilddrüse bzw. in ihrer Nähe sollte szintigraphisch abgeklärt werden. Die Malignomfrequenz für die unterschiedlich speichernden Knoten schwankt, wie schon beschrieben, relativ stark. Für den kalten Knoten werden 5-15,7%, für den warmen Knoten 3-8% angegeben. Sehr selten kommen Malignome auch in heißen Knoten vor (15). Für die szintigraphische Darstellung der Schilddrüse wird heute wegen geringerer Strahlenbelastung fast ausschließlich Tc 99m Pertechnetat verwendet. Vereinzelt sind Schilddrüsenkarzinome beschrieben worden, die 99m-Tc anreicherten, bei Verwendung von Jod-131, dessen Strahlenbelastung für den Patienten höher ist, sich jedoch als kalter Knoten darstellten (81, 136). Für diese Diskrepanz wird die fehlende Organifikation des 99-m Tc verantwortlich gemacht, das sich im Gegensatz zu den Jodisotopen bei der kurz nach der Gabe des radioaktiven Indikators durchgeführten Szintigraphie im Tumor positiv anreichern kann. Bei klinisch starkem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom und normaler Darstellung der Schilddrüse durch Technetium ist ein Wiederholungsszintigramm mit Jod-131 daher ver-

tretbar. Bei unseren Patienten, bei denen dem cervicalen Solitärknoten ein Lymphom zugrunde lag, war das Szintigramm normal. Der Primärtumor war hier entweder zu klein oder lag in dorsalen Schilddrüsentteilen, die durch das szintigraphische Summationsbild häufig unentdeckt bleiben. Bei zwei Patienten mit klinisch intrathyreoidalem Knoten war das Szintigramm ebenfalls negativ. Ein weiterer Grund für diese Tatsache kann die noch hohe zelluläre Differenzierung des Tumors sein.

Die Solitärknoten, die sich szintigraphisch als kalt darstellten, stimmten in allen Fällen mit der Lage bei der klinischen Untersuchung überein.

Bei 83% der durchgeführten Szintigramme zeigte sich eine Schilddrüsenvergrößerung.

Wie in der Literatur mehrfach beschrieben, waren die überwiegende Mehrzahl der Carcinome (74%) die dem getasteten Knoten bzw. der klinisch angegebenen Schilddrüsenvergrößerung, entsprachen szintigraphisch kalt, nur wenige Knoten (13%) lenkten den Verdacht primär auf ein autonomes Adenom.

5.6.2. Sonographie

Seit kurzer Zeit werden bei uns Patienten, bei denen klinisch ein Malignomverdacht der Schilddrüse besteht, bzw. Patienten mit großen oder Rezidivstrumen und mit szintigraphisch kalten oder warmen Knoten sonographiert. Von unseren 161 Patienten wurden nur wenige aus den letzten 2 Jahren sonographiert, sodaß eine repräsentative Aussage nicht getroffen werden kann. Dennoch sollte die Sonographie nicht unerwähnt bleiben, da sie gegenüber der Szintigraphie einige Vorteile bietet und als ergänzende Untersuchung in der Gesamtdiagnostik heute in vielen Zentren ihren festen Platz hat (40, 107). Bei Malignomverdacht kann eine Untersuchung die andere jedoch nicht ersetzen. Hier sollten immer Szintigraphie und Sonographie angefertigt werden.

Vorteile gegenüber der Szintigraphie:

Die Vorteile der Sonographie gegenüber der Szintigraphie sind:

1. Schnelle, einfache Untersuchung ohne wesentliche Belastung des Patienten.
2. Keine radioaktiven Substanzen.
3. Überlagerungsfreies, dreidimensionales Strukturbild gegenüber dem zweidimensionalen Summationsbild eines Szintigramms.
4. Bei szintigraphisch kalten Knoten weitere Unterscheidungsmöglichkeit zwischen cystischen und soliden Prozessen.
5. Unterscheidung dekompensierter autonomer Adenome von einseitig angelegter Schilddrüse.
6. Bessere Volumenbestimmung zur Dosisermittlung vor Radiojodtherapie.
7. Darstellung der Lagebeziehung zwischen Schilddrüse und Trachea, damit gleichzeitig Aussage über retrotracheale Anteile.
8. Häufige Wiederholbarkeit (Verlaufskontrolle bei Thyreoiditis).
9. Aufdeckung nicht palpabler Knoten.
10. Uneingeschränkte Anwendbarkeit bei Schwangeren und Kindern.
11. Kostengünstige Untersuchung.

Nachteile der Sonographie:

1. Fast vollständig fehlende Funktionsanalyse.
2. Eingeschränkte Aussagekraft bei multinodösen Strumen aufgrund eines durch regressive Veränderungen stark irregulären Echomusters.

Szintigraphie und/oder Sonographie

Die Sonographie kann die klinische und nuklearmedizinische Untersuchung in vielen Fällen sinnvoll ergänzen. Bei Schwangeren und bei Kindern mit diffuser Schilddrüsenvergrößerung ohne klinischen Malignomverdacht sowie bei der Thyreoiditis kann zunächst sogar auf die Szintigraphie verzichtet werden (40, 63, 107). Ergänzend zur Diagnostik autonomer Adenome gibt die Sonographie Auskunft über das paranoduläre Gewebe. Pfannenstiel hält für den Nachweis von Schilddrüsenknoten die Kombination Palpation-Sonographie der Kombination Palpation-Szintigraphie für überlegen. Er hat bisher bei unauffälligem Tast- und Sonographiebefund keine szintigraphisch nachweisbaren Knoten gefunden (107). Durch räumliche Darstellung können z. B. kleine Knoten, die in den dorsalen Schilddrüsenanteilen liegen und szintigraphisch nicht sichtbar werden, in der Sonographie entdeckt werden.

Die Domäne des Ultraschalls ist die weitere Differenzierung szintigraphisch kalter Knoten in Zysten bzw. solide Knoten. Zysten zeichnen sich durch völlige Areflexivität aus, während solide Prozesse hyper- oder hyporeflexiv sein können. Bei Strukturen mit starkem Echo und dahinter liegendem Schallschatten handelt es sich um Verkalkungen. Hyperreflexive Knoten entsprechen, besonders in Strumaendemiegebieten, adenomatösen Veränderungen. Nur vereinzelt stellen sich auch Carcinome als hyperreflexive Areale dar (107). Echoarme Strukturen stellen zellreiche, kolloidarme Knoten dar. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome, das anaplastische Carcinom, aber auch Adenome sind in der Literatur übereinstimmend überwiegend als echoarme, also hyporeflexive, Strukturen beschrieben worden (40, 63, 105, 107, 111). Bisher ist es nicht möglich, Adenome von Carcinomen sonographisch zu unterscheiden. Hyporeflexive Areale in Verbindung mit szintigraphisch kalten Knoten schließen ein Adenom aus, sind aber für ein Carcinom nicht beweisend. Auch gut abgrenzbare echoarme Knoten können Malignome

darstellen. Intranoduläre Verkalkungen schließen ebenfalls Carcinome nicht aus. Pfannenstiel fand bei seinen untersuchten Malignomen Kalkeinlagerungen in etwa 25% (107).

Selten sind Malignome in Zystenwänden gefunden worden, die durch cytologische Untersuchung des Sedimentes der aspirierten Flüssigkeit erkannt werden können (15, 148). Es handelt sich meist um papilläre Carcinome (84, 101). Auch in unserem Krankengut fand sich ein Schilddrüsenkarzinom in einer Zystenwand verborgen, auch hier handelte es sich um ein papilläres Carcinom.

Die Sonographie kann also, wie oben dargestellt, wichtige Hinweise für die Abklärung verdächtiger Knoten geben, sollte jedoch mit anderen diagnostischen Methoden kombiniert werden.

Der Stellenwert der Sonographie wurde in den letzten Jahren immer mehr betont und ausgebaut.

So schrieb Pfannenstiel noch 1976, daß die Sonographie bei der Differentialdiagnose des malignen Solitärknotens der Schilddrüse der Szintigraphie und der Feinnadelpunktion eindeutig unterlegen ist (101). Auch 1979 war er noch der Auffassung, die Ultraschalluntersuchung habe sich in der klinischen Routine für die Differentialdiagnostik szintigraphisch kalter Knoten nicht bewährt (104). 1981 jedoch gehörte die Sonographie seiner Meinung nach an den Anfang des diagnostischen Stufenprogramms klinisch verdächtiger Schilddrüsenprozesse (105). 1983 schließlich erwies sich für Pfannenstiel die Palpation zusammen mit der Sonographie zur Aufdeckung von Schilddrüsenknoten der Szintigraphie überlegen. Auch nannte er zahlreiche Situationen, in denen die Sonographie die Szintigraphie ersetzen kann (107). Börner bezeichnete 1978 die Sonographie als eine unnötige, ja sogar kontraindizierte Maßnahme (16). Abschließend läßt sich sagen, daß seit Einführung von Geräten mit Schallköpfen mit immer höheren Frequenzen die Sonographie in der Schilddrüsendiagnostik einen festen Platz besitzt.

5.6.3. Punktionscytologie

Nach Meinung vieler Autoren stellen

1. jeder szintigraphisch kalte Knoten und
2. jeder schnell wachsende, klinisch verdächtige Solitärknoten

die Indikation zur Punktion dar (98, 101, 104, 105, 112, 148). Börner und Mitarbeiter führen bei jedem Strumaknoten unabhängig vom Speichermuster eine Feinnadelpunktion durch (16). Die Bedeutung der Feinnadelbiopsie liegt bei negativem Ausfall im Vermeiden unnötiger Operationen, bei positivem Ausfall in der besseren Planung der Operation (9, 98). Die Punktion ist außerdem eine rasche, risikoarme Untersuchungsmethode, die sich für das oberflächliche Organ Schilddrüse besonders eignet. Sie sollte immer unmittelbar im Anschluß an die Szintigraphie oder während der Sonographie durchgeführt werden. Bekannte, jedoch seltene Komplikationen sind: Schmerz, Nachblutung, Infektion, perforierende Verletzung und Tumorzellaussaat (104). Die Feinnadelbiopsie ermöglicht durch eine morphologische Strukturanalyse neben der klinischen Untersuchung, der Szintigraphie sowie der Sonographie eine weitere Selektion der Patienten mit malignen Schilddrüsenprozessen.

Eine Punktion des verdächtigen Knotens wurde bei 123 Patienten (76%) unseres Krankengutes durchgeführt. 29 dieser Punktionsergebnisse (24%) stellten sich postoperativ nach histologischer Aufarbeitung des Organs als falsch negativ heraus. Dieses Ergebnis paßt gut zu den in der Literatur zitierten Angaben von Georgii, der 26% falsch negative Cytologien bei etwas über 1000 Fällen fand (48). Droese und Kempken (1976) gaben 10% falsch negative Befunde an (32). Die Rate der falsch positiven Befunde wurde für unser Krankengut nicht berechnet, da in dieser Arbeit aufgrund der retrospektiven Patientenauswahl nur Carcinomfälle berücksichtigt wurden. Die Zahl der falsch positiven Befunde liegt zwischen 1-3% (48, 100). Droese berichtete über eine

Rate falsch positiver Befunde von 1,3% und cytologisch verdächtiger Befunde von 17%, bei denen aber kein Carcinom vorlag (32).

Eine wesentliche Ursache der falsch negativen cytologischen Befunde liegt zum einen in der Inkongruenz zwischen wirklicher Carcinomlokalisierung und szintigraphischer Lokalisierung besonders bei Vorhandensein mehrerer kalter Knoten, zum anderen in falscher Punktionstechnik. Auch muß nicht der gesamte Knoten dem Carcinom entsprechen (33, 48, 67, 148). Hier empfiehlt sich in Zukunft die Punktion unter sonographischer Kontrolle. Falsch positive Befunde können insbesondere durch die morphologische Heterogenität nach Radiojodtherapie sowie nach Gabe von Cytostatika vortäuscht werden (148). Hochgradige degenerative Veränderungen, entzündliche Prozesse sowie natürlich auch mangelnde cytologische Erfahrung sind ebenso Fehlerquellen für falsch positive wie für falsch negative Befunde (98, 148).

Papilläre, C-Zell- und anaplastische Schilddrüsenkarzinome, aber auch Schilddrüsenmetastasen sind heute relativ sicher durch die Punktionscytologie zu erfassen. Die Dignitätseinstufung der hochdifferenzierten follikulären Schilddrüsenkarzinome gehört jedoch zu einem der schwierigsten Probleme der cytologischen Schilddrüsendiagnostik (32, 47, 82, 83, 88, 93, 98, 148).

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß zwischen gutartigen mikrofollikulären Veränderungen und follikulären Carcinomen morphologisch keine Abgrenzung möglich ist (33). Wildmeister hat daher eine cytologische Differenzierung zwischen Adenom und follikulärem Carcinom überhaupt abgelehnt (100, 145). Droese und Kirstädter schlugen für alle benignen und malignen follikulären Tumore die Bezeichnung "follikuläre Neoplasie" vor (32, 74). Auch histologisch kann bei hochdifferenzierten follikulären

Schilddrüsentumoren die Malignität nur an Gefäß- und Kapsleinbrüchen erkannt werden (82, 98).

24% der falsch negativen Cytologiebefunde betrafen follikuläre Carcinome, wie beschrieben die cytologisch am schwierigsten einzuordnenden Tumore. Von den 59% der falsch negativen Befunde, bei denen ein papilläres Carcinom vorlag, hatten 65% follikuläre Anteile, teils sogar über 75%. Auch hier täuschten die follikulären Anteile ein Adenom oder Onkocytom vor.

Bei 42% der Patienten konnte cytologisch der starke Verdacht auf eine Neoplasie geäußert werden. Dabei konnte bereits bei 16 Patienten (31%) ein differenziertes Carcinom, bei 1 Patienten (2%) ein anaplastisches Carcinom und bei 3 Patienten (6%) ein C-Zell-Carcinom vermutet werden. Bei 42 Patienten (80%) war diese Vermutung korrekt.

Wohlenberg stellte diesen Aspekt besonders heraus, da durch die Vermutung der unterschiedlichen Schilddrüsen Carcinomtypen die Therapie besser geplant werden kann (101, 148).

Bei 42 Patienten (34%) konnte das Carcinom cytologisch gesichert und der Differenzierungsgrad bei 60% der Fälle angegeben werden.

Aufgrund einer präoperativ durchgeführten Punktionscytologie erhielt der Operateur in 76% unserer mit dieser Methode untersuchten Patienten einen Hinweis auf eine mögliche (42%) bzw. sichere (34%) maligne Neoplasie. Die Punktion stellt damit eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur weiteren Selektion klinisch suspekter Schilddrüsenknoten bzw. szintigraphisch kalter Knoten dar und reduziert die Anzahl der chirurgisch notwendigen Abklärungen. Pfannenstiel ist der Ansicht, daß durch die Punktion kalter Schilddrüsenknoten nur noch bei jedem 10. Patienten eine chirurgische Abklärung notwendig ist (101).

5.6.4. Radiologische Untersuchungen

Bei Schilddrüsenmalignomverdacht ist eine Thoraxaufnahme in 2 Ebenen zum Ausschluß intrapulmonaler Metastasen und/oder mediastinaler Lymphknotenmetastasen unerlässlich.

Ein Hypopharyngogramm kann über Verlagerung, Einengung oder Infiltration von Hypopharynx, oberem Oesophagus und oberer Trachea Auskunft geben. Wie schon erwähnt, lassen sich die parathyreoidalen Strukturen, besonders die Trachea, auch sonographisch abgrenzen, und es läßt sich eine Aussage über Einengung und Infiltration der Trachea bzw. über retrotracheale Anteile machen. Daher sind das präoperative Hypopharyngogramm bzw. die mancherorts übliche Tracheahartstrahlaufnahme zugunsten einer routinemäßigen Sonographie in unserer Klinik seit einigen Jahren zunehmend verlassen worden.

Rasmusson berichtete aus seiner Studie über 227 Schilddrüsenkarzinomfälle in 10% über Lungenmetastasen auf Thorax-Übersichtsaufnahmen (110). Nur 2 seiner Patienten zeigten Symptome im Sinne einer Dyspnoe. Unsere Patienten mit Lungenmetastasen (7%) zeigten diesbezüglich keine Symptome. In allen Fällen handelte es sich bei dieser Routineuntersuchung um einen Zufallsbefund. Von unseren 10 Patienten mit pulmonalen Metastasen hatten 5 Patienten ein anaplastisches Carcinom, 3 Patienten ein follikuläres und 1 Patient ein papilläres Carcinom mit 10% undifferenzierten Anteilen. 1 Patient hatte ein Myosarkom mit diffuser Metastasierung. Auch hier kommt schon die Tendenz der anaplastischen sowie der follikulären Schilddrüsenkarzinome zur hämatogenen Streuung zum Ausdruck.

5.6.5. Larynxfunktionskontrolle

80% der Patienten unterzogen sich einer präoperativen Stimmbandkontrolle. Die Untersuchung dient der Feststellung bereits eingetretener Recurrensparesen und gibt damit Auskunft über das Ausmaß der Infiltration des Tumors in die Halsweichteile. Für den Operateur ist es außerdem wichtig zu wissen, wie radikal er vorgehen darf, um nicht bei bestehender einseitiger Recurrensparese noch den gesunden Nerven der Gegenseite zu verletzen. Bei über der Hälfte unserer Patienten mit präoperativer Recurrensparese überwog der undifferenzierte Anteil im Schilddrüsencarcinom. Besonders die anaplastischen Carcinome infiltrieren die Halsweichteile und zerstören so die Stimmbandnerven (84, 126, 150).

5.6.6. Laboruntersuchungen

Wie schon beschrieben gibt es keine spezifischen Symptome für das Schilddrüsencarcinom. Auch die üblichen Laboruntersuchungen wie Blutbild, Transaminasen und das Serum-Calcium gaben keinen Hinweis auf das bestehende Carcinom. Die alkalische Phosphatase, ebenso kein für das Schilddrüsencarcinom spezifisches, jedoch bei Patienten mit Knochenmetastasen maligner Tumoren z. T. erhöhtes Enzym, war bei 10 Patienten (101 Patienten waren auswertbar) (10%) erhöht. Bei keinem dieser Patienten waren Knochenmetastasen bekannt. Die überwiegende Mehrzahl hatte ein anaplastisches Carcinom oder eine Schilddrüsenmetastase eines extrathyreoidalen Tumors. Bei den Patienten mit hoher BSG war das anaplastische Carcinom am häufigsten vertreten. Die pathologische BSG kann Begleitsymptom vieler maligner Tumore sein und war in unserem Krankengut besonders hoch bei den Schilddrüsentumoren mit schlechter Prognose und aggressivem Wachstum.

Calcitonin und das carcinoembryonale Antigen (CEA) sind zwei der zahlreichen Tumormarker für das C-Zell-Carcinom, die seit über 10 Jahren in der Diagnostik und Verlaufskontrolle dieses seltenen Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden. Extrem erhöhtes Serum-Calcitonin sowie deutlicher Anstieg des Calcitonins nach Stimulation mit Pentagastrin, Calcium oder Alkohol findet man ausschließlich beim C-Zell-Carcinom (111). Erhöhte Werte bei Urämie und Pankreatitis lassen sich durch die Klinik abgrenzen. Die Calcitoninwerte beim Mammacarcinom und bei einigen Bronchialtumoren erreichen nicht die Höhe der Serumspiegel des C-Zell-Carcinoms. Calcitonin ist unter den vielen Tumormarkern für das C-Zell-Carcinom, wie CEA, ACTH, TPA, Serotonin, Prostaglandin und andere Hormone mit Bildungsort in den parafollikulären Zellen, das mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (111). Das carcinoembryonale Antigen, das vor wenigen Jahren in Japan immunhistochemisch in der normalen C-Zelle nachgewiesen wurde, hat eine geringere Sensitivität in Bezug auf das C-Zell-Carcinom und ist zudem in Carcinomen des Gastrointestinaltraktes, des Pankreas, der Lunge und der Mamma sowie anderen nicht tumorösen Erkrankungen erhöht (76).

Bei uns werden Calcitoninuntersuchungen erst seit einigen Jahren durchgeführt. Von 16 Patienten mit C-Zell-Carcinomen wurde bei 7 Patienten präoperativ Calcitonin im Serum vor und nach Stimulation bestimmt. Alle 7 Patienten hatten erhöhte Stimulationswerte, nicht alle dagegen erhöhte Basiswerte. Die CEA Serumspiegel bei den C-Zell-Carcinomen wurden nicht routinemäßig untersucht. Ein Patient mit C-Zell-Carcinom zeigte deutlich erhöhte Serotonin-Blutspiegel sowie erhöhte Werte der 5 Hydroxyindolessigsäure im Urin, dem Abbauprodukt des Serotonins. Das C-Zell-Carcinom dieses Patienten produzierte kein Calcitonin, sondern Serotonin, ein dem Calcitonin verwandtes Apud-Hormon. Der Tumormarker für die differenzierten Schilddrüsenkarci-

nome ist das Thyreoglobulin. Es bindet als Trägerprotein das Jod in den Thyreocyten. Auch differenzierte Carcinomzellen sind in der Lage, Thyreoglobulin zu bilden, auch wenn sie radioaktives Jod nicht mehr aufnehmen können und deshalb der Tumor szintigraphisch nicht darzustellen ist. Thyreoglobulin sollte daher postoperativ zuerst in kurzen Abständen von einigen Wochen, dann in längeren Abständen, z. B. halbjährlich, durch eine einfache Blutentnahme bestimmt werden. Steigt die Thyreoglobulin-Konzentration im Blut an und ist Tumorgewebe nach einer Thyreoidektomie durch radioaktives Jod nicht mehr nachzuweisen, muß von einem erneuten Tumorstadium ausgegangen werden. In unserer Klinik wird Thyreoglobulin seit 1980 radioimmunologisch bestimmt.

5.7. Therapie

Die Therapie der Schilddrüsenkarzinome gliedert sich in vier große Bereiche:

1. Chirurgische Therapie
2. Strahlentherapie
3. Hormontherapie
4. Chemotherapie

Operation, Radiojodbestrahlung und Schilddrüsenhormonbehandlung stehen als Standardmaßnahmen im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen. Die perkutane Strahlentherapie und die Chemotherapie werden nur bei einigen Carcinomformen gezielt angewendet.

5.7.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist beim Schilddrüsenkarzinom in der Regel die Basistherapie. Sie ist gleichzeitig die einzige Therapie, die die Chance für eine Dauerheilung bietet. Über das Ausmaß der Radikalität besteht seit Jahren eine Kontroverse. Einig ist man sich über die Therapie des

Schilddrüsenkarzinoms bei den über 40-jährigen sowie über die Therapie des C-Zell- und anaplastischen Carcinoms bei den unter 40-jährigen (99, 124, 139). Sie stellen die Indikation zur Thyreoidektomie dar. Während im deutschen Sprachraum auch bei Patienten unter 40 Jahren mit follikulärem und papillärem Carcinom ein radikales Vorgehen im Sinne einer Thyreoidektomie vertreten wird (47, 49, 139), ist im angloamerikanischen Sprachraum für diese beiden differenzierten Carcinomformen eine eher modifizierte Chirurgie üblich (20, 28). Einige deutsche Kliniken haben sich diesem modifizierten Vorgehen angeschlossen (45, 54, 99, 124). So empfiehlt Schumann bei jungen Patienten mit papillärem Carcinom die totale Entfernung des befallenen und die subtotale Entfernung des nicht befallenen Lappens (124). Unter Voraussetzung eines auf die Schilddrüse begrenzten Wachstums bevorzugt Schumann auch bei nachgewiesener regionaler Metastasierung die alleinige postoperative hormonelle Suppression gegenüber der Radiojodtherapie. Auch Heinze, Peitsch und Becker sprechen sich für eine lediglich subtotale Resektion makroskopisch nicht befallener Lappen aus (54, 99). Die Züricher Klinik unter Leitung von Prof. Horst hält die Kombination einer modifizierten Chirurgie mit Radiojodtherapie und perkutaner Strahlenbehandlung beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom der einer radikalen Chirurgie für gleichwertig bei wesentlich geringerer Morbidität (45).

Die Bevorzugung modifizierten Vorgehens und damit geringerer postoperativer Morbidität wurde gefördert durch die Veröffentlichung zahlreicher Arbeiten über den hohen Prozentsatz occulter, erst in Sektionen entdeckter papillärer Schilddrüsenkarzinome, über die niedrigen Rezidivraten trotz nicht radikaler Thyreoidektomie der papillären Carcinome bei jungen Menschen und deren hohe Überlebensraten. Die Häufigkeit occulter Schilddrüsenkarzinome, das sind Tumoren kleiner als 1,5 cm im Durchmesser, variiert je

nach Anzahl der Autopsien in den jeweiligen Kliniken und der geographischen Region. Aus Japan kommen Arbeiten mit einer Häufigkeit bis zu 28% im Sektionsgut (43). Die relative Häufigkeit occulter papillärer Schilddrüsenkarzinome ist Ausdruck des für diese Tumorform typischen, langsamen Wachstums und damit der relativen Benignität. Es hat innerhalb der papillären Karzinome die beste Prognose, wobei das papilläre Schilddrüsenkarzinom verglichen mit den übrigen histologischen Tumorformen dieses Organs ebenfalls eine gute Prognose aufweist (84).

Glanzmann und Horst finden in ihren Untersuchungen nach modifizierter Chirurgie plus Radiojodtherapie klinisch manifeste Rezidive nicht häufiger als nach radikaler Chirurgie und modifizierter Neck dissection (46).

Die Verfechter der radikalen Chirurgie, zu denen auch unsere Klinik gehört, weisen auf folgende Tatsachen hin: 1. Die radikale Thyreoidektomie bietet die besten Voraussetzungen für eine nachfolgende Radiojodtherapie. Beierwaltes beschrieb 1978 in mehreren Versuchen, daß je größer der von den Chirurgen belassene Schilddrüsenrest war, desto geringer war die Speicherung des Radionuklids in den regionären, sich später als befallen erwiesenen Lymphknoten. Wurde auch der zunächst belassene Rest operativ entfernt, so speicherten nun auch die befallenen, vom Chirurgen nicht getasteten Lymphknoten. Wurden auch diese Metastasen entfernt, speicherte nun Restgewebe auf der radikal lobektomierten Seite. Das Restgewebe konnte vom Chirurgen nicht entdeckt werden und wurde daher mit einer Dosis von 100 mCi Jod-131 entfernt (6).

In vielen Fällen konnten nach Elimination von Restgewebe mit Radiojod Lungenmetastasen nachgewiesen werden, die in Gegenwart von normalem Restschilddrüsenngewebe nicht speicherten (6).

2. Ein weiteres Argument für ein radikales Vorgehen ist die Erkenntnis, daß das differenzierte Carcinom, auch wenn es nur in einem Lappen imponiert, häufig schon in den ge-

genüberliegenden Lappen metastasiert oder primär multizentrisch gewachsen ist. So fanden Russel und Mitarbeiter bei mikroskopischen Serienuntersuchungen differenzierter Schilddrüsenkarzinome in 78% beidseitigen Tumorbefall (120), Mazzaferri und Young sahen multiples Auftreten papillärer Carzinome in 28,7% der Fälle (91).

Da der doppelseitige Befall makroskopisch nicht immer erkennbar ist, plädieren wir in jedem Fall für eine radikale Thyreoidektomie.

3. Am alarmierendsten waren jedoch die Beobachtungen von Tollefsen (1964), der in Metastasen papillärer Carzinome spindel- und/oder großzellige Metaplasien entdeckte. Diese Mutation papillärer Carzinome in anaplastische Tumore verschlechterte die Prognose der betroffenen Patienten drastisch (133). Auch dieser Aspekt der Transformation relativ gutartiger Carzinome in einen ausgesprochen aggressiven Typ rechtfertigt unser radikales Vorgehen.

Das C-Zell-Carcinom sollte in jedem Fall durch eine totale Thyreoidektomie angegangen werden, da es in den meisten Fällen beidseitig auftritt (35).

Wir führten bei allen 16 C-Zell-Carcinomen unseres Krankengutes eine Thyreoidektomie durch. In 31% bestanden präoperativ Lymphknotenmetastasen, die chirurgisch entfernt werden konnten. Bei allen C-Zell-Carcinomen lag beidseitiger Befall vor.

Anaplastische Carzinome sollten so radikal wie möglich operiert werden (4, 5, 16, 35, 56, 118, 139). Eine Thyreoidektomie ist in vielen Fällen jedoch nicht mehr möglich. Häufig liegt bereits eine Infiltration parathyreoidaler Strukturen vor, so daß nur noch eine Tumorreduktion unter Mitnahme aller befallenen Lymphknoten erfolgen kann. Diese Fälle werteten wir als Palliativoperationen. Es ist fraglich, ob eine radikale Neck dissection in diesen Fällen sinnvoll ist. Keiner unserer Patienten mit anaplastischem Carcinom erhielt eine radikale Neck dissection. Bei 5 unserer Patienten mit anaplastischem Carcinom (36%) konnte nur noch ein Palliativeingriff vorgenommen werden.

5.7.1.1. Erstoperationen

5.7.1.1.1. Primäre Thyreoidektomie

Aus der großen Anzahl der jährlich zu uns kommenden Patienten mit multinodöser Struma und szintigraphisch pathologischen Speicherbefunden konnte bei fast der Hälfte der später histologisch eindeutigen Carcinomfälle (47%) durch Klinik, Punktionscytologie und/oder intraoperativen Schnellschnitt das Carcinom frühzeitig gesichert werden und durch eine Thyreoidektomie die oft notwendige Zweitoperation vermieden werden.

5.7.1.1.2. Subtotale Resektion

Bei 28% der Patienten wurde eine subtotale Resektion vorgenommen. Bei der überwiegenden Anzahl dieser Patienten bestand kein Malignomverdacht. Es sollte lediglich eine operative Verkleinerung der gewachsenen Schilddrüse erreicht werden. Sie gehörten in die Gruppe der Patienten mit multinodösen Strumen, bei denen das Carcinom als Zufallsbefund im Resektionspräparat gefunden wurde. In der Literatur wird diese Tatsache von verschiedenen Autoren immer wieder beschrieben (56, 70).

Bei einer Strumahäufigkeit von etwa 15% in der Bundesrepublik und einer Inzidenz von Schilddrüsenmalignomen von nur 0,5% ist es verständlich, daß nicht jeder Knoten als verdächtig eingestuft werden kann (100). Es zeigt sich jedoch immer wieder, daß eine präoperative Cytologie kalter oder heißer Knoten oder palpatorischer Lymphknoten, und im Falle einer Schilddrüsenfreilegung, ein intraoperativer Schnellschnitt dem Kliniker und vor allem dem Chirurgen eine bedeutende Hilfe zur weiteren Sicherung des Malignoms sein kann.

Bei 27% der subtotalen Resektionen nahm man weder Cytologie noch Schnellschnitt zu Hilfe, um die bei der Mehrzahl der Patienten szintigraphisch bestehenden kalten Knoten weiter abzuklären. Bei 38% war jedoch eine präoperativ durchgeführte Cytologie falsch negativ. Diese Tatsache macht den hohen Prozentsatz der primär nicht erkannten und daher nur subtotal resezierten Fälle verständlich. In Fällen verdächtiger Klinik und negativer Punktionscytologie besteht laut Pfannenstiel nur bei mechanischen Beschwerden eine Operationsindikation (100). Auch hält er bei klinischem Malignomverdacht und unauffälligem Punktionsresultat eine konservative Behandlung mit Beobachtung des Knotens unter suppressiver Hormontherapie für gerechtfertigt (75). Dagegen empfiehlt Jung bei Knoten mit Malignitätskriterien, z. B. Wachstumstendenz, und negativer Cytologie die Operation (46).

Bei den Patienten, deren Schilddrüse subtotal reseziert wurde, und bei denen Cytologie und Schnellschnitt vorlagen, erbrachte die Cytologie neunmal, der Schnellschnitt einmal das richtige Ergebnis. In 5 Fällen war die Cytologie positiv, ein Schnellschnitt wurde jedoch nicht angefertigt. Auch hier sollte der Grundsatz, der in der Literatur immer wieder betont wird, gelten: Die verdächtige oder positive Cytologie erfordert den intraoperativen Schnellschnitt.

Ergab die Cytologie den Malignomverdacht oder -beweis und war dennoch der Schnellschnitt unauffällig, blieb es bei der subtotalen Resektion. Becker empfiehlt bei dieser Konstellation die Lobektomie der verdächtigen Seite (4).

5.7.1.1.3. Palliativeingriff

Bei 8,7% der Patienten konnte nur ein Palliativeingriff vorgenommen werden. Mit Ausnahme einer Patientin mit C-Zell-Carcinom lag bei allen Patienten eine Infiltration der Halsweichteile vor. Rechnet man das Plattenepithelcarcinom aufgrund seines biologischen Verhaltens zu den anaplastischen Carcinomen (84), so entfallen auf diesen hochmalignen Tumortyp 43% der Palliativeingriffe. Die differenzierten Carcinome, die zu diesem Eingriff Anlaß gaben, hatten bis auf eine Ausnahme alle unreife Anteile.

5.7.1.1.4. Lymphknotenexstirpation

Waren klinisch als einziges Symptom Lymphknoten tastbar, so wurden sie enukleiert (12,4%). Sie sind häufig erster Hinweis auf einen malignen Tumor trotz palpatorisch und szintigraphisch unauffälliger Schilddrüse (4). Becker hält es für sinnvoll, Lymphknotenvergrößerungen bei ihrer Freilegung durch einen intraoperativen Schnellschnitt abzuklären. Er empfiehlt weiterhin eine präoperative Punktionsuntersuchung der Schilddrüse (4). In unserer Klinik ist der Schnellschnitt bei Lymphknotenexstirpationen nicht allgemein üblich, da Lymphknotenvergrößerungen nicht nur Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen darstellen, und der Schnellschnitt häufig keinen Hinweis auf den Primärtumor ergibt. Eine histologische Aufarbeitung des enukleierten Lymphknotens ergibt meist genauere Aufschlüsse.

5.7.1.1.5. Knotenexstirpation

Bei 11 Patienten wurde ein szintigraphisch kalter Knoten, häufig in einer gering oder gar nicht vergrößerten Schilddrüse, und bei 1 Patientin ein szintigraphisch als autonomes Adenom imponierender Knoten exstirpiert (7%). Jeder kalte Knoten sollte heute punktiert werden (98, 101, 104, 105, 112, 148). Diese Maßnahme ist in unserer Klinik im

allgemeinen zum festen Bestandteil unserer Strategie geworden. Bei verdächtiger Cytologie wurde jedoch nicht in jedem Fall eine weitere histologische Klärung durch einen Schnellschnitt angestrebt.

Alle Patienten, deren extra- oder intrathyreoidale Knoten bei Erstoperation exstirpiert wurden, mußten sich einer Zweitoperation unterziehen. Der hohe Prozentsatz der auf ein Carcinom hinweisenden Cytologien (76%) und der positiven intraoperativen Schnellschnitte (80%) zeigt die Wertigkeit dieser Methoden.

Durch kombinierte Anwendung der Cytologie und des Schnellschnittes können carcinomverdächtige Knoten in hohem Maße abgeklärt werden, um eine adäquate chirurgische Therapie beim Ersteingriff vornehmen zu können. Sie sollten nicht in Konkurrenz, sondern in sinnvoller Ergänzung zueinander stehen. Beide Methoden sind für den Patienten risikoarm und senken durch Vermeidung des Zweiteingriffs die hohe Morbidität. Heute schätzt man, daß durch den konsequenten Einsatz der Cytodiagnostik nur bei jedem 10. Patienten eine Operation und histologische Abklärung erforderlich ist, und daß wiederum nur bei jedem 4. Patienten tatsächlich ein Malignom gesichert wird (100). Cytologie und Schnellschnitt werden in ihrer Wertigkeit in der Literatur gleichgesetzt (75). Die Ergebnisse dieser Arbeit können dies bestätigen. Bei beiden Methoden besteht das Problem der sicheren Differenzierung zwischen hochdifferenzierten follikulären, bzw. papillären Carcinomen und den jeweiligen Adenomen (17, 56). Ist der Verdacht auf ein hochdifferenziertes follikuläres oder papilläres Carcinom gegeben und konnte weder die Cytologie noch der intraoperative Schnellschnitt den sicheren Malignomnachweis erbringen, so sollte nach Herfarth der Eingriff mit einer Probeexzision abgeschlossen und das Ergebnis in der Paraffinschnittuntersuchung abgewartet werden (56). In unserer Klinik wird

in diesem Fall häufig auch die verdächtige Seite lobektomiert und die gesund erscheinende Seite reseziert. Dadurch kann oft der Zweiteingriff vermieden werden. Anaplastische und C-Zell-Carcinome werden mit beiden Methoden gleich sicher erkannt.

5.7.1.2. Zweiteingriff

Der Zweiteingriff setzte sich zusammen aus 86% Thyreoidektomien und 14% Tumorresektionen. Knapp weniger als die Hälfte unserer Patienten mußten sich einer sekundären Thyreoidektomie unterziehen. Erwartungsgemäß war dies bei den Patienten mit zuvor subtotaler Resektion und Lymphknoten- sowie Schilddrüsenknotenexstirpation der Fall. Die in den ersten Jahren inkonsequent durchgeführte Cytodiagnostik szintigraphisch kalter und palpatorisch verdächtiger Knoten sowie der häufig fehlende intraoperative Schnellschnitt, besonders bei cytologischem Tumorverdacht, sind Ursachen für die hohe Zahl der Zweiteingriffe.

Entschließt man sich zu einem Zweiteingriff, sollte dieser so frühzeitig wie möglich erfolgen (4, 35, 49, 127). Bereits 1 Woche nach Erstoperation ist die erneute Präparation des ödematösen, brüchigen Parenchymrestes erheblich erschwert. Aus diesem Grund empfehlen viele Autoren, die Zweitoperation von einem erfahrenen Chirurgen durchführen zu lassen (113).

Die Mehrzahl unserer Patienten wurde 6-15 Tage nach dem Ersteingriff erneut operiert. In der Literatur fanden sich keine Angaben über das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweitoperation. Das große Zeitintervall bei einigen unserer Patienten war vorwiegend bedingt durch zwischenzeitliche Entlassung aus der stationären Behandlung. Dieser Umstand ist deshalb besonders ungünstig, da die Patienten verständlicherweise eine nochmalige Operation scheuen, insbesondere wenn schon bei der Erstoperation Komplikatio-

nen aufgetreten sind, und daher nicht in allen Fällen von der Notwendigkeit eines baldmöglichen Zweiteingriffes zu überzeugen sind.

5.7.2. Postoperative Komplikationen

In Übereinstimmung mit der Literatur sind auch in unserer Klinik die Recurrensparesen und der Hypoparathyreoidismus die häufigsten Komplikationen.

5.7.2.1. Recurrensparese

Die Schädigung des Nervus recurrens kann entstehen durch:

1. Durchtrennung
2. Zug oder Zerrung
3. Hitze (Koagulation von nahegelegenen Gefäßen)
4. Druck (Intubation)

Durch die enge Nachbarschaft zur Schilddrüse und ihren Gefäßen wird der Nervus recurrens vor allem bei radikalen Operationen wie die Thyreoidektomie und natürlich beim Palliativeingriff, aber auch bei Teilresektionen häufig verletzt. Durch die Intubation und das Wundödem können vorübergehende Recurrensparesen auftreten, die sich schon nach wenigen Tagen bessern. In diesen Fällen läßt sich jedoch meist eine Restbeweglichkeit dokumentieren. Vollständiger Stillstand eines Stimmbandes in Paramedianstellung deutet häufig auf eine direkte Läsion des Nerven hin. In diesem Fall sollte nach Abheilung der Wunde sofort mit einer Elektrisierungsbehandlung begonnen werden (78, 80). Stillstand des Nervus recurrens in Intermediärstellung deutet hingegen auf eine Schädigung des Nervus laryngeus inferior und superior hin (76). Tritt dies beidseitig auf, entsteht keine Atemnot, sondern eine Einschränkung der Stimme besonders für hohe Frequenzen. Eine beidseitige Recurrensparese in Paramedianstellung führt jedoch zu schwe-

rer Luftnot und macht eine sofortige Tracheotomie notwendig. Dies war auch bei allen beidseitigen kompletten Paresen unseres Krankengutes der Fall. Eine spätere Lateralfixation ermöglichte es den Betroffenen, ohne Tracheostoma, allerdings mit sehr schwacher hauchender Stimme, zu leben. In der Literatur wird die Häufigkeit der Recurrensparesen bei Malignomoperationen je nach Radikalität zwischen 3 und 20% angegeben (12, 35, 54, 91, 108, 118, 124, 127, 139).

Bei eingeschränkter Chirurgie, wie sie im angloamerikanischen Sprachraum sowie in der Schweiz bevorzugt wird, liegt sie bei 6% (139). In Kliniken, in denen die Rate der Recurrensschädigung unter 10% lag, wird die routinemäßige Präparation und Darstellung des gesamten Verlaufes der Nervi recurrentes vertreten (2, 70, 108, 118, 127). Bay und Engel empfahlen 1980 bei allen Schilddrüsenoperationen die informative Darstellung der Nervi recurrentes, um für schwierige Fälle die nötige Erfahrung gesammelt zu haben (2). Sie behaupteten, daß bei geübten Operateuren die Recurrensdarstellung nur wenige Minuten in Anspruch nähme und die Operationszeit kaum verlängere. Man sollte diskutieren, die routinemäßige Darstellung der Nervi recurrentes einzuführen, um nach repräsentativer Fallzahl die Paresenhäufigkeit zu überprüfen und mit den jetzigen Ergebnissen zu vergleichen. Entgegen den Erwartungen lag die Recurrenspareserate nach dem Zweiteingriff in unserer Klinik nur gering über der nach Erstoperation.

In der Literatur wird die Pareserate nach dem Zweiteingriff deutlich höher als nach dem Ersteingriff angegeben (2, 12, 118, 124). Rothmund berichtet von einer Steigerung der Pareserate von 8% nach der Erstoperation auf 20% nach der Zweitoperation (118).

Der geringe Unterschied in unserer Klinik könnte z. B. mit der Tatsache zusammenhängen, daß nur erfahrene Chirurgen den Zweiteingriff vornehmen. Trotz der hohen Komplikationsraten nach Erst- und Zweiteingriff, aufgrund derer zahlreiche Chirurgen zu einer modifizierten Vorgehensweise

übergegangen sind, ist die Thyreoidektomie, besonders wegen der dadurch erreichten optimalen Voraussetzung für die nachfolgende Radiojodtherapie, die aussichtsreichste Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Daher sollte versucht werden, durch gezielte Darstellung der Nervi recurrentes sowie durch Schonung der Gefäßversorgung der Epithelkörperchen auch bei Thyreoidektomien niedrigere Komplikationsraten zu erzielen. Durch konsequente Anwendung der zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden wie Cytologie und Schnellschnitt kann eine weitere und vor allem frühere Selektion der Carcinompatienten zu erreicht und vielen Patienten berechtigte Hoffnung auf eine für einen bösartigen Tumor relativ günstige Prognose gemacht werden. Denn eine frühere Selektion führt zu einer Operation in früherem Tumorstadium und damit niedrigerer Komplikationsrate. Dies gilt leider noch nicht für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom, einem der aggressivsten Tumore, die überhaupt bekannt sind.

5.7.2.2. Hypoparathyreoidismus

Die zweithäufigste Komplikation in unserem Krankengut war die Schädigung der Epithelkörperchen. Sie kann durch folgende Mechanismen entstehen:

1. Durch ungewollte Exzision zusammen mit dem zu entfernenden Schilddrüsenengewebe, besonders bei radikalen Operationen und/oder
2. Durch Unterbrechung ihrer Blutversorgung bei Ligatur der Arteria thyroidea inferior.

Übereinstimmend mit der Literatur trat die Epithelkörperchenverletzung am häufigsten bei der radikalen Thyreoidektomie auf (2, 4, 16, 35, 47, 108, 118, 124, 139).

In der Literatur wird der Hypoparathyreoidismus mit 2-33% aller Schilddrüsenkarzinomoperationen angegeben (47, 91, 127, 139).

In unserem Krankengut betrug die Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus nach Erstoperation 14%. Dieser Prozentsatz wurde durch Nachuntersuchung der Patienten mindestens ein Jahr nach Operation ermittelt. Auch hier, wie bei den Recurrensparesen, erzielten diejenigen Kliniken eine Rate unter 10%, die die Epithelkörperchen sorgfältig präparierten und ihre Gefäßversorgung darstellten (47, 56, 127, 128). Dieses Ziel erreichten die Autorengruppen durch selektive Unterbindung der Seitenäste der Arteria thyroidea inferior (47, 127, 128).

Spelsberg erarbeitete 1979 Richtlinien zur besseren Erhaltung der Epithelkörperchen (128). Dabei betonte er neben der selektiven Unterbindung die Erhaltung mindestens eines bis zweier Epithelkörperchen mit Gefäßstiel und unversehrtem venösen Rückfluß sowie die Isolierung des Epithelkörperchens von der Schilddrüse eventuell mit Lupenvergrößerung durch atraumatische Operationstechnik. Auf diese Weise konnte er den permanenten Hypoparathyreoidismus von früher 14,8% bei vermeindlicher Schonung der Epithelkörperchen durch Stehenlassen der hinteren Kapsel auf 3,2% durch die dargelegte Operationstechnik senken. Autologe Transplantationen von Epithelkörperchen in den Musculus sternocleidomastoideus oder den Unterarm werden unterschiedlich in der Literatur bewertet. Rothmund berichtet aus eigenen Erfahrungen mit der autologen Transplantation über das sichere und komplikationslose Anwachsen des endokrinen Gewebes (118). Genssenjäger spricht lediglich von erfolgreichen Transplantationen sekundär hyperplastischer Nebenschilddrüsen (47). Es muß jedoch betont werden, daß nur wenige Arbeiten über die Funktion normaler, transplan- tierter Epithelkörperchen vorliegen, und daß sich einige Methoden einer genauen Erfolgskontrolle entziehen.

In unserer Klinik wird weder die Darstellung der Epithelkörperchen und ihrer Gefäßversorgung noch die autologe Transplantation bei Thyreoidektomie geübt. Auch hier soll-

te man diskutieren, ob sich die Zahl der permanenten Tetanien nach Thyreoidektomie durch entsprechende Vorgehensweise senken läßt.

5.7.2.3. Wundheilungsstörungen

Die dritthäufigste Komplikation nach Schilddrüsenoperationen waren Wundheilungsstörungen. Auch in der Literatur wird diese Komplikation an dritter oder vierter Stelle genannt (2, 108). Sie betrug bei uns 8%, wobei die Infektion am häufigsten war, gefolgt vom Hämatom und Serom.

5.7.3. Postoperatives Staging

Eine der wichtigsten postoperativen Maßnahmen ist die laryngoskopische Untersuchung.

Außerdem sollte der Calciumhaushalt überwacht und falls nötig Calcium substituiert werden. Der Calciumspiegel ist häufig passager durch Minderperfusion der Epithelkörperchen erniedrigt. Während 14% der Patienten ein Jahr postoperativ noch substituiert werden mußten, war bei 44% der Patienten der Calciumspiegel direkt postoperativ nur für Tage bzw. wenige Wochen erniedrigt.

Wird bei einem Patienten ein C-Zell-Carcinom vor oder während der Operation gesichert oder besteht der Verdacht auf dieses Carcinom, sollte, wenn möglich, prä- und postoperativ Blut zur Calcitoninbestimmung abgenommen werden. Nach erfolgreicher Operation kommt es zu einem Abfall des Calcitoninspiegels. Eine spätere Metastasierung kündigt sich häufig durch einen erneuten Anstieg des Hormons und Tumormarkers Calcitonin an (111). In unserer Klinik wird die Calcitoninbestimmung erst seit einigen Jahren durchgeführt.

Unter maximaler endogener TSH-Stimulation wurde etwa vier Wochen nach Thyreoidektomie bei den Carcinompatienten ein Ganzkörperszintigramm mit Jod-131 angefertigt. Es dient zum einen der Überprüfung der Radikalität der Operation, zum anderen der Suche nach speichernden Lymphknoten und Fernmetastasen (55). Es ist außerdem Berechnungsgrundlage für eine evtl. durchzuführende Radiojodtherapie. Trotz der Bemühungen des Chirurgen, die Thyreoidektomie so radikal wie möglich auszuführen, zeigen nachfolgende Jod-131-Szintigramme fast immer kleine Schilddrüsenreste (56). Dies kommt durch Belassung auch winzigster Schilddrüsenreste zur Schonung der Epithelkörperchen, wie sie in unserem Hause üblich ist, zustande. Auch bei unseren Patienten zeigte sich in fast allen Szintigrammen eine Restspeicherung in Projektion auf die Schilddrüsenregion. Versuche von Herfarth, derartige Residuen zu exstirpieren, scheiterten an der mikroskopischen Größe dieser Parenchymreste (56). Sie werden später im Rahmen einer Radiojodtherapie entfernt.

5.7.4. Strahlentherapie

Weder in der Literatur noch in unserer Klinik besteht ein einheitliches Konzept über die anzuwendende Strahlentherapie nach Carcinomoperation der Schilddrüse. Daher ist verständlich, daß nicht alle unsere Patienten mit differenziertem, C-Zell- oder anaplastischem Carcinom in gleicher Weise nachbehandelt wurden. Die Strahlentherapie bei Schilddrüsenkarzinomen setzt sich aus zwei verschiedenen Therapiemöglichkeiten zusammen:

1. Die in den Thyreozytenstoffwechsel eingreifende Radiojodtherapie, eine Bestrahlung von "innen nach außen".
2. Die externe Strahlentherapie mit Tele-Cobalt-60, eine Bestrahlung von "außen nach innen".

Die Radiojodtherapie hat folgende Vorteile: Jod-131 kann durch orale Gabe direkt zu den Carcinomzellen gelangen oder durch Einlagerung in normale Thyreozyten benachbarte nicht speichernde Carcinomzellen durch direkte Bestrahlung zerstören. Letztere These ist Grundlage einer in unserer Klinik versuchten Methode, auch gemischtzellige Carcinome mit differenzierten und undifferenzierten Anteilen zu beeinflussen. Aus diesem Grund wird nach Operation unabhängig vom histologischen Typ und vom Differenzierungsgrad des Tumors eine primäre Radiojodtherapie angestrebt.

Diese Vorgehensweise wird von den wenigsten Autoren in der Literatur verfolgt. Die Überwiegende Mehrzahl entscheidet sich klar für die Radiojodtherapie beim differenzierten Carcinom und für die perkutane Radiatio beim anaplastischen und beim C-Zell-Carcinom sowie bei nicht speichernden Rezidiven und Metastasen differenzierter Carcinome (16, 17, 18, 34, 45, 113, 121).

Tubiana unterscheidet zwischen prophylaktisch postoperativer Strahlentherapie, Strahlentherapie nach unvollständiger Operation oder bei inoperablen Tumoren und Strahlentherapie von Fernmetastasen. Jegliche prophylaktische Strahlentherapie bei Patienten unter 45 Jahren mit differenziertem Carcinom lehnt er ab, während er sie für Patienten über 45 Jahre besonders mit schlecht differenziertem Carcinom in Erwägung zieht. Radiojod wird jedoch nur bei speichernden Tumoren verwandt. Die Strahlentherapie nach unvollständiger Operation oder bei inoperablen Tumoren hält er für sinnvoll. In diesen Fällen werden bei differenziertem Carcinom Radiojodtherapie und externe Strahlentherapie kombiniert. Patienten mit Fernmetastasen differenzierter Carcinome werden mit Radiojod behandelt. Die Therapie ist bei Lungenmetastasen effektiver als bei Knochenmetastasen. Das C-Zell-Carcinom sowie das anaplastische Carcinom behandelt Tubiana in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur mit externer Strahlentherapie (135).

Glanzmann und Horst gehören zu der wenigen Autoren, die eine perkutane Strahlentherapie routinemäßig nach Operation und Elimination der Restschilddrüse mit Jod-131 beim differenzierten Carcinom durchführen. Nach einem Intervall von 8-12 Wochen folgt eine therapeutische Jod-131-Applikation auch ohne Anhalt für jodspeichernde Metastasen. Eine weitere Radiojodgabe wird von neu auftretenden speichernden Metastasen abhängig gemacht (45).

In unserer Klinik folgt die perkutane Radiatio nach Radiojodtherapie aller Carcinomformen nur bei anaplastischem Carcinom, beim C-Zell-Carcinom und bei großen speichernden Resten nach Palliativeingriffen. Unter der Vorstellung einer bei repetitiver Therapie sinkenden Jod-Avidität und steigender Entdifferenzierung der Metastasen differenzierter Carcinome verwenden wir bei der primären Radiojodtherapie therapeutische Dosen von 150-250 mCi und nicht, wie es Tubiana und Horst vertreten, Eliminationsdosen von 70 mCi (45, 135).

Injektionen von bovinem TSH zur Steigerung der Jod-131-Avidität vor Radiojodtherapie, wie sie von Tubiana durchgeführt werden, sind aufgrund ihrer Nachteile wie Provokation allergischer Reaktionen und geringer intrinsischer Aktivität bei uns nicht üblich.

In unserer Klinik gehen die Meinungen am deutlichsten beim C-Zell-Carcinom auseinander. Ein Teil der Patienten mit diesem Carcinom erhielt eine kombinierte Therapie aus Radiojod und externer Radiatio mit Tele-Cobalt-60. Eine zweite Gruppe erhielt nur Jod-131. Eine Patientin wurde lediglich der externen Strahlentherapie zugeführt und 3 Patienten erhielten keinerlei adjuvante Strahlentherapie. Auch am Beispiel des anaplastischen Carcinoms zeigt sich die Kontroverse: 31% dieser Patienten erhielten eine ausschließliche Radiojodtherapie, während 50% eine alleinige perkutane Strahlentherapie mit Cobalt-60 erhielten. Bei zwei Patienten wurde eine kombinierte Strahlentherapie durchgeführt.

Aufgrund dieser uneinheitlichen Vorgehensweise läßt sich retrospektiv bei den 161 Carcinompatienten leider keine Aussage über die Effektivität der verschiedenen Möglichkeiten der Strahlentherapie machen. Um jedoch zu einem einheitlichen und vor allem für den Patienten sinnvollen Therapiekonzept zu gelangen, ist es unumgänglich, prospektive randomisierte Studien für alle Schilddrüsenkarzinomformen zu beginnen, um anhand der Rezidivraten, Fernmetastasen sowie Überlebenszeiten die für jedes Carcinom beste Therapie zu erarbeiten. Dies sollte sobald wie möglich begonnen werden, da das Schilddrüsenkarzinom selten ist und es daher Jahre dauern wird, bis repräsentative Zahlen zur Neuformulierung eines festen Therapieplanes führen können. An der Tab. 21 erkennt man, wie unterschiedlich auch an anderen Universitätskliniken das Therapieschema für die einzelnen Carcinom-Formen ist (13).

Therapie	Jod-131	perkutane Radiatio
Hannover/ Hamburg	SD-Rest- Ablatio bei allen Carcinomformen, bei Jod-speichernden Metastasen	
München	SD-Rest-Ablatio	alle SD-Carcinome im Stadium T ₃ , anaplastische SD-Carcinome
Köln	SD-Rest-Ablatio	alle SD-Carcinom-Formen nach Jod-131- Therapie
Bonn	SD-Rest-Ablatio	alle SD-Ca-Formen mit undiff. Anteilen
Würzburg	Diff. SD-Carcinom-Formen	anapl. u. C-Zell-Carcinom
Freiburg	SD-Rest-Ablatio	
Tübingen	Diff. SD-Carcinom-Formen	alle SD-Carcinom-Formen mit undiff. Anteilen bei Zurücklassen von Resttumorgewebe nach Operation
Mainz	SD-Carcinom-Formen	SD-Carcinome mit Organüberschrei- tung Lymphknotenmetastasen als Palliativmaßnahme
Gießen	Diff. SD-Carcinom-Formen	
Frankfurt	SD-Rest-Ablatio	Lymphknotenmetastasen alle SD-Carcinome mit Gefäß- und Kapselinvasion

Tab. 21 Strahlentherapiekonzept einiger deutscher Universitätskliniken (13)

5.7.5. Hormontherapie

Der dritte wesentliche Bestandteil der heutigen Schilddrüsencarcinomtherapie ist neben chirurgischer und Strahlentherapie die Hormontherapie. Sie gliedert sich auf in Substitutions- und Suppressionstherapie. Zum einen sichert sie dem athyreoten Patienten eine euthyreote Stoffwechsellage (substitutiver Effekt), zum anderen soll sie darüber hinaus die TSH-Sekretion hemmen, um die wachstumsfördernde Stimulation des Tumors zu verhindern (suppressiver Effekt). Selbstverständlich muß nach der Operation bis zur ersten Radiojodtherapie eine absolute Hormonkarenz eingehalten werden, um eine möglichst ausgeprägte endogene TSH-Stimulation zu erreichen.

Wir beginnen üblicherweise 3-5 Tage nach Radiojodtherapie mit einer Laevothyroxin-Natriumtherapie. Die Aufsättigung sollte dabei möglichst rasch stattfinden, um die mögliche Proliferation maligner Zellen durch hohe TSH-Spiegel zu vermeiden. Wir begannen bei unseren Patienten mit einer Initialdosis von 100-150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und steigerten die Dosis dann um 50 μg wöchentlich bis auf 250-300 μg pro Tag. Bei negativem TRH-Test war die endgültige Dosis erreicht. Dieses Vorgehen ist in der Literatur allgemein verbreitet (25, 59, 62, 106).

Creutzig und Mitarbeiter halten diese Dosen für zu hoch. In einer Studie konnten sie zeigen, daß bei 56% der Patienten bei einer Dosis von 150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ der TRH-Test bereits negativ ausfiel (27). Selbstverständlich sollten keine zu starren Verordnungen veranlaßt, sondern individuell die Dosis festgelegt werden.

Bei der Wahl zwischen einem reinen T_4 -, einem T_3 - oder einem Kombinationspräparat bevorzugten wir wie die Mehrzahl der Autoren ein Thyroxinpräparat (25, 59). Es bietet gegenüber dem Trijodthyronin folgende Vorteile:

1. Bessere Verträglichkeit (keine kardialen Rhythmusstörungen).
 2. Weniger Nebenwirkungen hyperthyreoter Art.
 3. Längere Halbwertszeit, daher gleichbleibendere Suppression bei mangelnder Compliance.
- 5 Wochen vor einer erneuten Ganzkörperszintigraphie mit Jod-131 muß die Thyroxintherapie abgebrochen und für 2-3 Wochen durch ein Trijodthyroninpräparat ersetzt werden. In den letzten 2 Wochen vor der Untersuchung muß eine vollständige Schilddrüsenhormonkarenz eingehalten werden. Zeigt das Ganzkörperszintigramm keine speichernden Bezirke, wird die Hormonsubstitution wieder aufgenommen.

5.7.6. Chemotherapie

Die Indikationen für eine Chemotherapie in unserer Klinik sind:

1. Das anaplastische Carcinom ohne Fernmetastasen. Die Cytostase sollte möglichst frühzeitig nach Thyreoid-ektomie und perkutaner Radiatio erfolgen.
2. Das C-Zell-Carcinom, auch wenn Fernmetastasen vorliegen.
3. Differenzierte Carcinome, wenn keine Jod-131-Speicherung mehr nachweisbar ist, der Tumor metastasiert oder lokal nicht mehr beherrschbar ist.

Die Chemotherapie ist nicht nur als Palliativmaßnahme gedacht, sondern man erhofft sich Voll- bzw. Teilremissionen (7, 8).

Der Erfolg hängt dabei nicht nur von der Art der verwendeten Präparate sondern auch vom Allgemeinzustand und Alter des Patienten ab. Sprechen die Zellen des jeweiligen Carcinoms nicht auf die begonnene Therapie an, ist ein Präparatewechsel zu versuchen. Die bisher am häufigsten erprobten Substanzen sind Adriablastin, Bleomycin und Cis-Pla-

tin. Bleomycin wird seit wenigen Jahren wegen seiner Nebenwirkungen (Lungenfibrose) an unserer Klinik nicht mehr verwendet.

4 unserer 161 Carcinompatienten (2,5%) erhielten eine Chemotherapie (s. Tab. 20). 2 Patientinnen hatten ein anaplastisches Carcinom, 1 Patient ein papilläres Carcinom und 1 Patient ein C-Zell-Carcinom.

Beide Patientinnen mit anaplastischem Carcinom waren mit 51 und 63 Jahren relativ jung. Sie wurden thyreoidektomiert. Bei der 51-jährigen Patientin wurde zusätzlich eine modifizierte Neck dissection durchgeführt. Trotzdem hatte sie wenige Wochen nach dem Ersteingriff ein lokal infiltrierendes Rezidiv. Man entschloß sich zu einer chirurgischen Tumorreduktion mit anschließender perkutaner Radiation und einer Chemotherapie mit Vincristin und Endoxan. 8 Wochen nach der Erstoperation starb sie an Herz-Kreislaufversagen.

Die zweite, 63-jährige Patientin, hatte präoperativ bereits multiple Rundherde in beiden Lungen. Das Schilddrüsencarcinom war auf den linken Schilddrüsenlappen begrenzt. Sie erhielt nach radikaler chirurgischer Therapie eine externe Strahlentherapie mit Cobalt-60 und schnellen Elektronen sowie eine Chemotherapie mit Adriablastin und Bleomycin. 3 Monate später sah man eine vollständige Remission der Lungenmetastasen. Nach einem weiteren Monat verstarb sie wegen Rechtssherzversagen und Coma cerebrale. In der Sektion wurden multiple Hirnmetastasen gefunden.

Ein 65-jähriger Patient mit einem papillärem Carcinom und Überwiegend undifferenzierten Anteilen wurde ebenfalls thyreoidektomiert. Das Carcinom war auf den linken Schilddrüsenlappen begrenzt und wurde mit perkutaner Radiation behandelt. Thoraxaufnahme und Ganzkörperszintigramm waren postoperativ unauffällig. 7 Monate nach chirurgischer Therapie wurden röntgenologisch Lungenmetastasen diagnosti-

ziert. Es wurde eine Adriablastin-, Vincristin- und Endoxan-Kombinationstherapie begonnen. Nach weiteren 7 Monaten ohne Remission der Lungenmetastasen verstarb er im Zustand der Ateminsuffizienz.

Der letzte, 75-jährige Patient mit C-Zell-Carcinom, wurde ebenfalls radikal thyreoidektomiert. Lymphknoten oder Fernmetastasen waren zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. 2 Monate später zeigten sich cervikale Lymphknotenmetastasen, weitere 4 Monate später ergab das Skelettszintigramm pathologische Anreicherungen in der Brustwirbelsäule, den Rippen und dem Becken. Postoperativ hatte er Jod-131 und Tele-Cobalt-60 Bestrahlung bekommen. Zusätzlich wurde eine Chemotherapie mit Adriablastin, Vincristin und Endoxan begonnen. 8 Monate nach Auftreten der Skelettmetastasen verstarb er unter dem Bild einer biventrikulären Herzinsuffizienz.

Aus den Verläufen der vier mit Chemotherapie behandelten Patienten ließ sich nur bei einer Patientin eine Remission erkennen. Ihre Lungenmetastasen bildeten sich zwar unter der Chemotherapie mit Adriablastin und Bleomycin zurück, aber neue Fernmetastasen im Gehirn traten wenige Wochen später auf. Ob jedoch die anderen drei Patienten, bei denen sich keine Remission gezeigt hatte, dennoch durch die Chemotherapie eine Lebensverlängerung um einige Monate, allerdings wahrscheinlich mit schlechterer Lebensqualität als ohne Chemotherapie, erreichten, ist nicht nachprüfbar. Insgesamt lassen sich aus den wenigen Verläufen noch keine Schlüsse ziehen.

In unserer Klinik wurde vor wenigen Jahren mit einer prospektiven Studie zur Effektivität der Chemotherapie bei anaplastischem und bei C-Zell-Carcinom begonnen. Die Randomisierung erfolgt zwischen einer Chemotherapie und einer Strahlentherapie. Ergebnisse liegen aufgrund der Seltenheit des Tumors noch nicht vor.

5.8. Histologie

Nur der histologische Serienschnitt kann letzte Sicherheit über ein fragliches Carcinom geben. Lautet dabei die Diagnose "differenziertes, C-Zell- oder anaplastisches Carcinom der Schilddrüse", so sind Therapie und Prognose in den meisten Fällen eindeutig und überschaubar. Häufiger lauten die Diagnosen jedoch "differenziertes Carcinom mit undifferenzierten Anteilen". Bei diesen Fällen tauchen immer wieder zwei wesentliche Fragen auf:

1. Welche Konsequenzen ergeben sich aus diesen Mischformen für den Chirurgen und für den Strahlentherapeuten?
2. Inwieweit bestimmt der undifferenzierte Anteil das biologische Verhalten des Tumors und damit die Prognose des Patienten?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die beiden differenzierten Tumortypen, papillär und follikulär, nach steigendem undifferenzierten Anteil geordnet, und das Wachstumsverhalten der Tumore sowie die Überlebenszeiten der Patienten in Relation zur histologischen Diagnose gesetzt.

5.8.1. Das papilläre Carcinom

Das papilläre Carcinom war, wie für ein Nicht-Struma-Endemiegebiet erwartet, mit 46% das am häufigsten vorkommende Carcinom (3, 84, 86, 150).

Das Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männern von 2,9:1 bei diesem Carcinom entspricht großen Untersuchungsserien (30, 95). Das Durchschnittsalter dieser Patienten war mit 53 Jahren das zweithöchste aller Carcinomformen.

Auch bei unseren Patienten mit papillärem Carcinom zeigte sich die seit langem bekannte Tendenz zur frühen lymphogenen Metastasierung. Sie lag zusammen mit dem anaplastischen Carcinom am höchsten verglichen mit den übrigen Tumormformen (35, 84, 86, 91, 124) (siehe Tab. 19). Selten trat präoperativ eine Infiltration in die Halsweichteile,

noch seltener bestanden Fernmetastasen. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte ebenfalls das papilläre Carcinom die höchste Rate neu auftretender Lymphknotenmetastasen. Seltener waren Lokalrezidive (10%) und Fernmetastasen. Bei einer Unterteilung der papillären Carcinome in vier Gruppen mit steigendem undifferenzierten Anteil ergab sich folgendes:

Bis auf die Gruppe der papillären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil zwischen 15 und 50%, in der sehr viele junge Patienten waren, stieg das Durchschnittsalter aller Patienten mit steigendem undifferenzierten Anteil an. Die unter 40-jährigen Patienten waren knapp doppelt so häufig in den Gruppen mit gut differenzierten als in den Gruppen mit überwiegend schlecht differenzierten Carcinomen vertreten. Das Durchschnittsalter der später Verstorbenen bei Diagnosestellung lag deutlich höher als das Durchschnittsalter der übrigen Patienten in den einzelnen Gruppen. Der einzige Patient, der an einem papillären Carcinom ohne undifferenzierte Anteile starb, war ein 78-jähriger Mann, dessen Carcinom neben einer cervikalen Lymphknotenmetastasierung vor allem ausgeprägtes weit fortgeschrittenes invasives Wachstum in die Halsweichteile und besonders in die Trachea zeigte. Er galt als inoperabel und überlebte 20 Tage. Keiner der unter 40-jährigen Patienten ist bisher verstorben, obwohl auch bei ihnen Lymphknotenmetastasen häufig waren. Auch zeigten sich bei jungen Patienten postoperativ erneut Lymphknotenmetastasen. Die Metastasenhäufigkeit soll bei jungen Patienten sogar häufiger sein als bei älteren (124).

Schumann beobachtete, daß cervikale Lymphknotenmetastasen bei jungen Patienten die Prognose nicht beeinträchtigten (124). Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Beobachtung. Wichtiger für das Überleben waren zweifellos fehlende Lokalinfiltration sowie fehlende Fernmetastasen (46). Dabei ist bemerkenswert, daß keiner der Patienten unter 40 Jahren eine derartige Metastasierung zeigte, wäh-

rend alle Verstorbenen mit papillärem Carcinom ein Lokalrezidiv mit invasivem Wachstum und/oder Fernmetastasen aufwiesen. Je höher der undifferenzierte Anteil der papillären Carcinome war, desto größer war auch ihre Tendenz zum aggressiven infiltrativen Wachstum sowie zur Fernmetastasierung. Ihr biologisches Verhalten näherte sich also dem der anaplastischen Carcinome. Dennoch gab es Patienten, deren papilläres Carcinom zu 80-90% aus undifferenzierten Zellen bestand, die 10, 11 und 13 Jahre Überlebt haben. Sie waren 57, 59 und 65 Jahre alt bei Diagnosestellung. Keiner der Patienten mit anaplastischem Carcinom hat bisher derartige Überlebenszeiten erreicht. Man könnte daher vermuten, daß es sich bei den undifferenzierten Anteilen z. T. um Zellen auf dem Weg zu einer zunehmenden Entdifferenzierung handelte, die in ihrer biologischen Wertigkeit den anaplastischen Zellen zwar nahestanden, aber deren Malignitätsgrad noch nicht erreicht hatten.

Tollefsen wies als einer der ersten Pathologen 1963 auf die mögliche Entdifferenzierung papillärer Carcinome hin (133). Er fand Metaplasien von papillären Carcinomzellen zu Spindel- und Riesenzellen in Primärtumoren und deren Metastasen. Bei sehr jungen Patienten mit hohen undifferenzierten Anteilen im Schilddrüsenkarzinom könnte es sich jedoch bei den undifferenzierten Zellen um noch nicht differenzierte Carcinomzellen handeln, da erstens junge Patienten mit undifferenziertem, d. h. anaplastischem Carcinom ausgesprochen selten sind und zweitens diese Patienten trotz Carcinom häufig eine normale Lebenserwartung haben (64).

5.8.2. Das follikuläre Carcinom

Der zweithäufigste Schilddrüsentumor war das follikuläre Carcinom. Das Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männern war mit 4:1 größer als in den meisten Untersuchungsserien anderer Autoren (30, 41, 149). Das Durchschnittsalter der

Patienten lag aufgrund der sehr jungen Männer dieser Tumormform bei nur 49 Jahren und damit deutlich niedriger als z. B. in dem von Neracher und Hedinger untersuchten Krankengut (95). Die Tendenz zur Lymphknotenmetastasierung war wie erwartet weitaus geringer als beim papillären Carcinom (150) (s. Tab. 19). In der Häufigkeit der Fernmetastasen lag es mit 5% präoperativ und 13% postoperativ hinter dem anaplastischen Carcinom an zweiter Stelle. Infiltrationen waren mit 10% präoperativ etwas häufiger als beim papillären Carcinom, während Lokalrezidive seltener als beim papillären Carcinom waren. Aufgrund der vielen jungen Patienten in dieser Tumorguppe war auch die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate mit 84 bzw. 67% etwas höher als beim papillären Carcinom mit 74 bzw. 52%. Die follikulären wurden wie die papillären Carcinome in 4 Gruppen mit ansteigendem undifferenziertem Anteil aufgeteilt. Auch hier zeigte sich bis auf die Gruppe der follikulären Carcinome mit einem undifferenzierten Anteil zwischen 15 und 50%, in der das Durchschnittsalter mit 42 Jahren sehr niedrig lag, ein ansteigendes Durchschnittsalter mit steigendem undifferenziertem Anteil. Das Vorkommen junger Patienten in den vier Gruppen glich dem beim papillären Carcinom. Kein Patient unter 40 Jahren ist bisher verstorben. Die Zahl der Patienten mit hohem undifferenziertem Anteil im Carcinom war insgesamt höher als beim papillären Carcinom. Die Zahl der Toten stieg auch hier mit dem Anteil an undifferenzierten Zellen sowie mit dem Alter der Patienten. Das Alter der Verstorbenen bei Diagnosestellung war deutlich höher als das Durchschnittsalter der jeweiligen Gruppe. Lymphknotenmetastasen kamen bei jungen und alten Patienten vor und schienen auch hier keinen ernsten Einfluß auf die Prognose zu haben (48, 91). Lokale Infiltration sowie Fernmetastasen hingegen bestimmten bei den über 40-jährigen entscheidend den weiteren Verlauf. Bei dem jüngsten Patienten unseres Krankengutes mit einem follikulären Carcinom und einem undifferenzierten Anteil von 30% sowie lo-

kaler Infiltration des Tumors in die Halsweichteile, Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge und multiplen Lungenmetastasen, einem 8-jährigen Jungen, konnte zwar nur "palliativ" operiert werden, durch zweimalige Radiojodbehandlung und perkutane Bestrahlung bis 3000 rad zeigte sich jedoch eine bis jetzt andauernde vollständige Remission. Die Beobachtungszeit beträgt jetzt 9 Jahre. Eine 32-jährige Patientin mit Lungenmetastasen und einem undifferenzierten Anteil von 10% wurde ebenfalls erfolgreich mit Radiojod behandelt. Sie lebt seit 3 1/2 Jahren rezidivfrei.

Über 2/3 der Patienten mit follikulärem Carcinom und einem undifferenzierten Anteil von 70-95% leben seit 3-14 Jahren, wobei über die Hälfte seit 10 Jahren lebt. Die undifferenzierten Zellen sind also auch hier wie beim papillären Carcinom nicht bei allen Patienten den anaplastischen Zellen gleichzusetzen. Lokale Infiltrationen und Fernmetastasen zeigten sich jedoch nur bei Tumoren mit undifferenzierten Anteilen. Der Prozentsatz dieser für die Prognose wichtigen Metastasierungsweise stieg jedoch nicht wie beim papillären Carcinom mit steigendem undifferenziertem Anteil an. Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Von größter Bedeutung für die Prognose des Patienten ist das Alter bei Diagnosestellung, nicht die Höhe des undifferenzierten Anteiles. Frauen unter 50 und Männer unter 40 Jahren haben auch bei Carcinomen mit hohem undifferenziertem Anteil lange Überlebenszeiten. Kein Patient jünger als 40 Jahre ist bisher verstorben, unabhängig von der histologischen Diagnose.
2. Ebenfalls große Bedeutung für die Prognose hat die Größe des Tumors bei Diagnosestellung (77, 91). Intrathyreoidales Wachstum sowie Lymphknotenmetastasen zeigen einen beträchtlich besseren Verlauf als extrathyreoidales Wachstum (Infiltration in die Halsweichteile) und Fernmetastasen.

3. Die undifferenzierten Anteile differenzierter Carcinome nähern sich in ihren Wachstumseigenschaften dem biologischen Verhalten anaplastischer Carcinome. In nur einem der differenzierten Carcinome ohne undifferenzierte Anteile wurde präoperativ eine Infiltration beobachtet. In keinem der ausschließlich differenzierten Carcinome wurden prä- oder postoperativ Fernmetastasen entdeckt.

Lymphknotenmetastasen kommen in rein differenzierten Carcinomen wie auch in differenzierten Carcinomen mit undifferenzierten Anteilen vor.

5.8.3. Das anaplastische Carcinom

10% der Carcinome unseres Krankengutes waren anaplastisch. In der Mehrzahl der internationalen Statistiken sind es etwa doppelt so viel (siehe dazu Tab. 19). Erstaunlich war das Verhältnis Frauen zu Männern in unserem Krankengut von 7:1 (siehe Tab. 14). Neracher und Hedinger ermittelten aus ihrem Krankengut für diesen Carcinomtyp ein Verhältnis Frauen zu Männern von 2:1 und Cuello von 1:1 (30, 95). Der Grund könnte möglicherweise zum Teil in der Bevölkerungsstruktur Berlins liegen. Das anaplastische Carcinom hatte mit 63 Jahren das höchste Durchschnittsalter aller Schilddrüsenkarzinome.

Die mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten entspricht den bisher in der Literatur ermittelten Daten (3, 86).

Ein hoher Prozentsatz der Patienten (38%) zeigte präoperativ cervikale Lymphknotenmetastasen (siehe Tab. 16 + Tab. 19).

Auch lokale Infiltrationen, für das anaplastische Carcinom typisch, waren häufig. Die Tendenz zur frühen hämatogenen Metastasierung war in unserem Krankengut prä- und postoperativ am größten verglichen mit anderen Carcinomformen (3,

22, 84, 126, 150). Postoperativ entstanden nach kurzem Intervall Rezidive im Operationsgebiet, die sich aggressiv in die Halsweichteile ausbreiteten, vor allem in die Trachea, was die hohe Lokalrezidivrate mit lokaler Infiltration verdeutlicht. Alle bisher Verstorbenen hatten eine Infiltration der Trachea und/oder Fernmetastasen. Die 2 Überlebenden Frauen, 67 und 69 Jahre alt, leben seit 3 1/2 und 4 1/2 Jahren. Die erste Patientin hatte intraoperativ eine Infiltration der Trachea und der Halsmuskulatur. Sie erhielt eine Thyreoidektomie und perkutane Bestrahlung mit einer Dosis von 34 Gray. Ihr jetziger Zustand ist befriedigend. Die zweite Patientin hatte Lymphknotenmetastasen ohne lokale Infiltration. Sie erhielt eine Thyreoidektomie, eine Radiojodbehandlung mit 150 mCi Jod-131 und eine perkutane Radiatio mit 40 Gray Tele-Cobalt-60. Vor wenigen Monaten wurden bei ihr, 3 1/2 Jahre nach der Operation, röntgenologisch Lungenmetastasen entdeckt. Sie ist zur Zeit in einem sehr guten Zustand.

Die histologische Diagnose dieser 2 Überlebenden sollte aufgrund des klinischen Verlaufes noch einmal geprüft werden (3).

5.8.4. Das C-Zell-Carcinom

Das C-Zell-Carcinom entsprach mit 10% der in der Hamburger und Londoner Studie ermittelten Häufigkeit (84, 89). In internationalen Statistiken liegt sie etwas niedriger (siehe dazu Tab. 12). Das Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männer war mit 1,3:1 etwa ausgeglichen (150). Das Durchschnittsalter lag mit 45 Jahren am niedrigsten von allen Tumorformen (siehe Tab. 13). Neracher und Hedinger fanden ein Durchschnittsalter für dieses Carcinom von 47 Jahren (95).

In der Literatur wird häufig auf die schlechtere Prognose der Patienten mit C-Zell-Carcinom und Lymphknotenmetastasen eingegangen (84, 123). Gerade die Patienten unseres Krankengutes mit Lymphknotenmetastasen haben bisher die längste rezidivfreie Überlebenszeit von im Durchschnitt 6 Jahren. Es ist jedoch immer wieder beobachtet worden, daß Rezidive bzw. Fernmetastasen häufig noch viele Jahre nach der Operation auftreten können (84). Daher liegt die Zehnjahresüberlebensrate im allgemeinen sehr niedrig. Für das C-Zell-Carcinom mit Lymphknotenbefall ergab sich im Hamburger Krankengut eine Zehnjahresüberlebensrate von 40% (84). In unserem Krankengut lag sie bei 78%. Typische Metastasierungsstationen sind die regionären Lymphknoten sowie Lunge und Knochen. Lokale Infiltrationen wurden bei keinem Patienten gesehen. Die bisher Verstorbenen hatten ein deutlich höheres Alter bei Diagnosestellung als die Überlebenden und zeigten Fernmetastasen. Auch hier spielt das Alter möglicherweise eine wichtige Rolle. Die fehlende Tendenz zur invasiven Ausbreitung bestimmt ebenfalls die relativ günstige Prognose. Fernmetastasen sind jedoch aufgrund fehlender Radiojodspeicherung nur begrenzt beherrschbar.

Alle Tumorformen Überblickend steigt also die Malignität in folgender Reihenfolge: follikulär - papillär - C-Zell - anaplastisch (siehe Abb. 13).

Die Prognose sinkt mit steigendem Alter und mit steigender Entdifferenzierung. Infiltration der Halsweichteile sowie Fernmetastasen bestimmen im Gegensatz zu Lymphknotenmetastasen entscheidend den Verlauf.

Männer, so wird in der Literatur beschrieben, haben allgemein eine etwas schlechtere Prognose als Frauen, wobei jedoch das Alter wiederum entscheidender ist (16, 66). Die Tumorgröße, besonders bei den differenzierten Formen, ist ebenso für die Prognose ebenso von besonderer Bedeutung (77, 91).

5.9. Nachsorge der Carcinompatienten

Das Nachsorgeprogramm unserer Klinik beinhaltet folgende Schwerpunkte:

1. Laborchemische Kontrollen:
 - 1.1. Peripherer Thyroxinspiegel.
 - 1.2. Calciumhaushalt.
 - 1.3. Tumormarker Thyreoglobulin und Calcitonin.
 - 1.4. Allgemeine Blutuntersuchungen wie BSG, alkalische Phosphatase und Blutbild.
2. Röntgenuntersuchungen
 - 2.1. Thorax
 - 2.2. Knochen
3. Szintigraphie
 - 3.1. Jod-131-Ganzkörperszintigraphie
 - 3.2. Skelettszintigraphie
4. Klinische Untersuchung

In Übereinstimmung mit der Literatur halten wir in den ersten zwei Jahren Kontrolluntersuchungen in 3 bis 6 monatlichen Abständen für sinnvoll. Nach 2 Jahren Rezidivfreiheit sind Intervalle von 6 bis 12 Monaten zwischen den Untersuchungen möglich (55). Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, daß zahlreiche Patienten nicht regelmäßig zur Ganzkörperszintigraphie kamen. Der hauptsächliche Grund, den die Patienten äußerten, war die zweiwöchige absolute Hormonkarenz vor der Untersuchung. Sie löste häufig eine depressive Stimmungslage und Müdigkeit bis zur völligen Erschöpfung aus.

Es erscheint daher wichtig, die Patienten ausführlich über den Sinn dieser Untersuchung aufzuklären. Außer für die Untersuchung der Tumormarker, die in einer nuklearmedizinischen Abteilung vorgenommen werden muß, sollte der Carcinompatient zumindest beim Hausarzt in engmaschiger, aber nicht übertriebener Kontrolle sein.

Zur Anfertigung der Ganzkörperszintigramme sollte es in den Kliniken einen computergesteuerten Informationsdienst geben, der die Patienten zur rechten Zeit an die Untersuchung erinnert und so auch dem Arzt hilft, die für den Patienten wichtigen Kontrollen nicht zu vergessen.

5.10. Schlußfolgerungen

Schilddrüsenkarzinome sind selten. Sie zeigen wenig typische Frühsymptome. Der szintigraphisch kalte Knoten bleibt wichtigster Hinweis auf eine mögliche Malignität. Er stellt bei solitärem Auftreten eine absolute Indikation zur diagnostischen Abklärung dar. Der cytologische Verdacht eines Schilddrüsenmalignoms erfordert grundsätzlich eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung. Ist das Malignom gesichert, empfiehlt sich, unabhängig von der Histologie, eine Thyreoidektomie. Sie ist nicht nur einzige Chance für eine Dauerheilung, sondern auch beste Voraussetzung für die Radiojodspeicherung evtl. vorliegender Metastasen sowie für die Überwachung des Patienten durch Thyreoglobulin. Die häufigsten Komplikationen der Thyreoidektomie sind Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus. Durch intraoperative Darstellung der Nervi recurrentes sowie der Gefäßversorgung der Epithelkörperchen lassen sich diese Komplikationen auf unter 10% senken. Konsequente Durchführung von Cytologie und Schnellschnitt bei Malignomverdacht erhöhen die Nachweisrate eines Carcinoms. Durch eine Radiojodtherapie sollte nach Thyreoidektomie

bei allen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen die Restschilddrüse eliminiert werden. Die Anwendung von Radiojod beim C-Zell-Carcinom und anaplastischen Carcinom ist umstritten. Hier kommen perkutane Radiatio und Chemotherapie zur Anwendung. Die Chemotherapie ist noch im Stadium der Erprobung und zeigt bisher wenig Erfolg.

Die Hormonsubstitution beim C-Zell-Carcinom und Suppression bei allen übrigen Carcinomformen ist wichtigste postoperative Maßnahme bei den athyreoten Patienten.

Die Prognose der Schilddrüsenkarzinome schwankt stark. In erster Linie hängt sie vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung ab, weniger vom Geschlecht. In zweiter Linie bestimmt der Differenzierungsgrad des Carcinoms sowie seine Größe den weiteren Verlauf. Entdifferenzierte Carcinome haben die schlechteste Prognose. Differenzierte Carcinome mit undifferenzierten Anteilen neigen häufiger zu lokaler Infiltration und zur Fernmetastasierung als hochdifferenzierte Carcinome. Die undifferenzierten Anteile bestimmten bei unseren Patienten, besonders bei denen mit papillärem Carcinom, das biologische Verhalten des Tumors. Lymphknotenmetastasen, auch beim C-Zell-Carcinom, waren für die Prognose unserer Patienten nicht entscheidend.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Krankenakten von 161 Schilddrüsencarcinompatienten wurden gesichtet und nach für diese Arbeit aufgestellten Fragebögen ausgewertet. Die in unserer Klinik geübte Diagnostik, Therapie und Nachsorge wurde kritisch betrachtet und der Krankheitsverlauf der Patienten mit ihrer histologischen Diagnose korreliert.

Das häufigste Symptom der Patienten war die Struma mit kaltem Knoten, das zweithäufigste der solitäre Schilddrüsensknoten. Oft machten sich die Tumore auch primär durch Lymphknotenmetastasen bemerkbar.

Spätsymptome waren Heiserkeit, Gewichtsabnahme und Dysphagie.

Die präoperative Feinnadelpunktion stand als gezielte Tumordiagnostik im Mittelpunkt des Vorgehens, bei 76% der Patienten wurde sie vorgenommen, durch sie konnte in 34% das Carcinom gesichert und in 42% ein hochgradiger Tumorverdacht geäußert werden.

Bei 47% der Patienten wurde ein intraoperativer Schnellschnitt angefertigt, wobei in 80% ein sicherer Tumornachweis erbracht werden konnte.

Im Zentrum der Therapie stand die primäre Thyreoidektomie, sie wurde bei 47% der Patienten durchgeführt. Bei 28% der Patienten wurde aufgrund des fehlenden Malignomverdachtes bzw. -nachweises nur subtotal reseziert. Bei einer Minderheit, 8,7% der Patienten, konnte nur noch palliativ operiert werden.

Fast die Hälfte der Patienten (44%) erhielt einen Zweiteingriff im Sinne einer sekundären Thyreoidektomie bzw. Tumorreduktion.

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren die Recurrensparese mit 24% nach Ersteingriff und 26% nach

Zweiteingriff sowie der permanente Hypoparathyreoidismus mit 14% nach Ersteingriff und 13% nach Zweiteingriff. Das bedeutete insgesamt eine Recurrensparese rate von 36% und eine Hypoparathyreoidismusrate von 18% nach beiden Eingriffen.

Neben der Hormonsubstitution bzw. -suppression erhielten 69% der Patienten eine Radiojodbestrahlung, 13% eine perkutane Radiatio und 9,3% eine Kombinationstherapie aus Jod-131 und Cobalt-60. Nur bei 4 Patienten (2,5%) wurde eine Chemotherapie versucht, wobei sich bei einer Patientin eine Teilremission zeigte.

Die histologischen Diagnosen gemäß der WHO-Klassifikation ergab in 46% ein papilläres, in 25% ein follikuläres, in 10% ein medulläres und in weiteren 10% ein analplastisches Carcinom. 6% der Carcinome waren Metastasen extrathyreoidaler Tumore, die übrigen 3% verteilten sich auf seltene Tumorformen.

Am stärksten beeinflußte das Alter der Patienten die Prognose, aber auch der undifferenzierte Anteil differenzierter Carcinome war von entscheidender Bedeutung.

Die beste Prognose hatten Patienten unter 40 Jahren. Patienten mit follikulärem bzw. papillärem Carcinom hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 84 bzw. 71% sowie 10-Jahresüberlebensrate von 67 bzw. 50%. Das C-Zell-Carcinom nahm eine Mittelstellung ein. Eine ausgesprochen schlechte Prognose zeigte das anaplastische Carcinom, bei dem 75% der Patienten im 1. Jahr nach der Operation verstarben.

7. ANHANG

Name _____

I Nr. _____

Geschlecht _____

Alter _____

Aufnahmetag _____

I. Anamnese

1. Vorangegangene rad. Carcinom-Bestrahlung

ja nein

2. Frühere Bestrahlung im Halsbereich

1. rezidivierende Tonsillitiden

ja nein

2. hyperplastische Tonsillen

3. Hämangiom

4. Struma

5. Hyperthyreose

6. LK-Tuberkulose

3. Symptome

1. Knoten im Schilddrüsen-Bereich

2. Struma

3. Stridor

4. Heiserkeit

5. Hinterkopfschmerz

6. Horner-Syndrom

7. Lymph- u. Venenstauung

8. cervikale Lymphome

9. Entzündungsschmerz

10. Schmerzen

11. Dysphagie

12. Gewichtsabnahme

13. Dyspnoe

14. Druckgefühl

4. Dauer der Symptome

1. < 3 Mo
2. 3 - 12 Mo
3. > 12 Mo

5. Zweit-Carcinom

1. Hypernephrom
2. Mamma-Carcinom
3. Bronchial-Carcinom
4. Übrige

_____ ja

_____ nein

6. Strumaanamnese, frühere Therapie

1. thyreostatisch
3. Radiojod
2. hormonell
4. operativ

_____ ja

_____ nein

II. Klinische Untersuchung

1. Palpationsbefund

1. Solitärknoten im SD-Bereich
2. Struma nodosa
3. Struma diffusa
4. Lymphom

2. Konsistenz

1. weich
2. derb

III. Diagnostik

1. SD-Szintigraphie

1. normale Schilddrüse
2. solitärer kalter Knoten
3. Struma multinodosa
4. Struma parenchymatosa
5. Struma und warmer Knoten

_____ ja

_____ nein

2. Laboruntersuchungen

1. GOT _____

2. GPT _____

3. Alk. _____

Phosphatase

4. BSG _____

5. BB _____

6. Calcium _____

7. Calcitonin _____

3. Funktionslage der Schilddrüse

1. euthyreot

2. hyperthyreot

3. hypothyreot

_____ ja _____ nein

4. Radiol. u. HNO-ärztl. Untersuchungen

1. Thorax

2. Hypopharyngogramm

3. Beckenübersicht

4. Wirbelsäulenaufnahme

5. Stimmbandkontrolle

6. kein path. Befund

5. Cytologische Untersuchung

1. keine Malignität

2. Malignitätsverdacht

3. Malignität gesichert

4. Diff. 5. Undiff.

_____ ja _____ nein

IV. Chirurgische Therapie (Erstoperation)

1. Verfahren

1. prim. Thyreoidektomie

2. a) subtotale Resektion bds.

2. b) Lobektomie und subtotale
Resektion der Gegenseite

3. Palliativoperation

4. Lymphknotenexstirpation

5. Knotenexstirpation

6. Neck dissection

2. Schnellschnitt

1. Carcinom gesichert _____
2. Carcinom nicht gesichert _____
3. kein Schnellschnitt _____

3. Komplikationen nach der Erstoperation

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|-------|
| 1. Hypoparathyreoidismus | _____ | _____ |
| | ja | nein |
| 2. Nachblutung | _____ | |
| 3. Schluckstörungen | | |
| 4. Recurrensparese | 5. Wundheilungsstörungen | |
| 1. einseitig | 1. Serom | |
| 2. beidseitig _____ | 2. Hämatom _____ | |
| 3. komplett | 3. Infektion | |
| 4. inkomplett | 4. Fistel | |
| 6. Übrige Nervenläsionen | | |

4. Zweitoperation

- | | | |
|------------------------------------|-------|-------|
| 1. Zeitintervall zw. 1. und 2. Op. | _____ | _____ |
| | ja | nein |
| 1. 1-5 Tage | | |
| 2. 6-10 Tage | _____ | |
| 3. 11-15 Tage | | |
| 4. 16-20 Tage | | |
| 5. > 20 Tage | | |

2. Verfahren

1. Thyreoidektomie _____
2. Tumorsektion _____
3. Larynxexstirpation _____
4. Neck dissection _____

3. Komplikationen nach der Zweitoperation

1. Hypoparathyreoidismus _____ ja nein

2. Nachblutung

3. Schluckstörungen

4. Recurrensparese

1. einseitig

2. beidseitig _____

3. komplett

4. inkomplett

6. Übrige Nervenläsionen

5. Wundheilungsstörungen

1. Serom

2. Hämatom _____

3. Infektion

4. Fistel

V. Postoperatives Staging

1. Untersuchung

1. Kehlkopfspiegelung _____

2. Ganzkörperszintigramm

3. Thorax

4. Beckenübersicht

5. Blutbild

6. Alkalische Phosphatase

7. Calcium

2. Histologie

1. Papilläres Carcinom _____

2. Follikuläres Carcinom

3. C-Zell-Carcinom

4. anaplastisches Carcinom

1. Kleinzellig

2. Spindelzellig _____

3. Polymorphz. (riesenz.)

5. malignes Lymphom

6. Plattenepithelcarcinom

7. Fibrosarkom

8. Carcinosarkom

9. malignes Häm-
angiom

10. malignes Teratom

11. nicht klassifi-
zierbare Tumoren

12. Metastasen

VI. Adjuvante Therapie

1. Strahlentherapie

1. Jod-131
2. perkutane Radiatio _____
3. Strahlentherapie
4. Kombination aus 1 + 2

2. Hormonsubstitution

1. Thyroxin _____
2. Trijodthyronin _____ Dosis _____
3. T_3/T_4

3. Chemotherapie

- | | | | |
|--------------|----------|----|------|
| 1. Präparate | 1. _____ | ja | nein |
| | 2. _____ | | |
| | 3. _____ | | |

VII. Verlaufskontrolle

- | | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| 1. Alle 4 Wochen | 2. Alle 4 Monate (für 2 J.) |
| (1. Quartal) | |
| Großes Blutbild | |
| GOT | |
| GPT | |
| Alkalische Phosphatase | |
| Calcium | |
| BSG | |
| Calcitonin | |
| Thyreoglobulin | 3. Jedes 1/2 Jahr (bis zum 5. J.) |
| TRH | |
| Schilddrüsen-Hormone | |
| Rö.-Thorax | |
| Ganzkörperszintigraphie | |
| Skelettszintigraphie | |
| Becken-Aufnahmen | |
| BWS-Aufnahmen | |
| LWS-Aufnahmen | 4. Jedes J. (bis 10. J.) |

VIII. Nachuntersuchung

1. Allg. Befinden gut
2. Allg. Befinden nicht gut
3. Hyper- oder hypothyreote Symptome
4. Lymphknoten-Metastasen _____
5. Lokalrezidiv
6. Recurrensparese
7. Hypoparathyreoidismus
8. Erneute Strahlentherapie
9. Chemotherapie

IX. Exitus

- | | | | |
|----------------------|-------|-------|-------|
| 1. Zeitpunkt post OP | _____ | _____ | _____ |
| | | ja | nein |
| 2. Todesursache | _____ | | |

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alderson, Ph. O., Summer, H.W., Siegel, B.A.:
The single palpable thyroid nodule. Evaluation by
99mTc-pertechnetate imaging.
Cancer 37 (1976) 258
2. Bay, V., Engel, U.:
Komplikationen bei Schilddrüsenoperationen.
Chirurg 51 (1980) 91
3. Beaugie, J.M., Brown, C.L., Doniach, I.,
Richardson, J.E.:
Primary malignant tumors of the thyroid: The
relationship between histological classification
and clinical behaviour.
Br.J.Surg. 63 (1976) 173
4. Becker, H.:
Indikation und operativer Eingriff bei den
verschiedenen Formen und Stadien der malignen
Struma.
Langenbecks Arch., Chir. 349 (1979) 135
5. Becker, H.:
Struma maligna: Diagnostische Probleme und
operationstaktisches Vorgehen.
Fortschr. Med. 98. Jg., Nr. 1 (1980) 16
6. Beierwaltes, W.H.:
The treatment of thyroid carcinoma with radioactive
iodine.
Sem. Nucl. Med. 8 (1978) 79

7. Benker, G., Hackenberg, K., Hoff, H.G., Seeber, S.,
Ebke, J., Windeck, R.:
Cytostatische Kombinationsbehandlung
metastasierender Schilddrüsenkarzinome mit
Doxorubicin und Bleomycin.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1908
8. Benker, G., Reinwein, D.:
Ergebnisse der Chemotherapie des
Schilddrüsenkarzinoms.
Dtsch. med. Wschr., 108 Jg. Nr. 11, (1983) 403
9. Berkhoff, M., Ungeheuer, E.:
Muß der kalte Knoten weiterhin als absolute
Operationsindikation gelten?
Chirurg 50 (1979) 222
10. Berkhoff, M., Wacha, H., Becker, H., Ungeheuer, E.,
Cloos, O.:
Zufallsbefund: Das kleine, differenzierte
Schilddrüsenkarzinom.
Chirurg 54 (1983) 94
11. Berkhoff, M., Ungeheuer, E.:
Die Knotenstruma.
Med. Klin. 78 (1983) 290
12. Berner, H-R., Ungeheuer, E., Wacha, H., Leonhardi,
B.:
Die Behandlung der Struma maligna ohne
routinemäßige Neck-dissection.
Therapiewoche 29 (1979) 3487

13. Biersack, H.J., Winkler, C., Beysel, D.:
Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des
Schilddrüsencarcinoms.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1982)
14. Börner, W.,:
Methoden zur Diagnostik des Solitärknotens der
Schilddrüse.
Med. Welt (N.F.) 27 (1976) 1611
15. Börner, W., Emrich, D., Horster, F.A., Klein, E.,
Pfannenstiel, P., Reinwein, D.:
Diagnostik und Therapie des Solitärknotens der
Schilddrüse.
Med. Welt, Bd 28, Heft 15 (1977) 721
16. Börner, W., Eichner, R., Reiners, Chr., Ruppert,
G., Schaffhauser, R., Seybold, K.:
Zur Diagnostik und Therapie des
Schilddrüsenmalignoms.
Therapiewoche 28 (1978) 9272
17. Börner, W., Reiners, Chr.:
Die Aufgaben des Nuklearmediziners in der Therapie
des Schilddrüsencarcinoms.
Med. Klin. 75 (1980) 80
18. Börner, W., Reiners, Chr.:
Struma maligna: Behandlungsergebnisse und Nachsorge.
Therapiewoche 32 (1982) 1049
19. Bubenhofer, R., Hedinger, Chr.:
Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der
Jodsalzprophylaxe.
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 733

20. Buchwalter, J.A., Thomas, C.G.:
Selection of surgical treatment for well
differentiated thyroid carcinomas.
Ann. Surg. 176 (1972) 565
21. Buckwalter, J.A., Gurll, N.J., Thomas, C.G.:
Cancer of the thyroid in youth.
World J. Surg. 5 (1981) 15
22. Bültmann, B., Kampshoff, E., Heymer, B.:
Schilddrüsencarcinom: Ätiologische und
pathohistologische Aspekte.
Münch. med. Wschr. 123 (1981) 1353
23. Cady, B.:
Surgery of thyroid cancer.
World J. Surg. 5 (1981) 3
24. Clark, O.H., Greenspan, F.S., Dunphy, J.E.:
Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer:
Indications for operation.
Am. J. of Surg. 140 (1980) 65
25. Clark, O.H.:
TSH suppression in the management of thyroid
nodules and thyroid cancer.
World J. Surg. 5 (1981) 39
26. Clark, R.L. Jr., White, E.C., Kussel, W.O.:
Total thyroidectomy for cancer of the thyroid:
Significance of intraglandular dissemination.
Ann. Surg. 149 (1959) 858

27. Creutzig, H., Kallfelz, I., Haindl, H., Schulle, R., Hundeshagen, H.:
Hormonsubstitution bei
Schilddrüsencarcinompatienten.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1763
28. Crile, G., Jr.:
Survival of patients with papillary carcinoma of
the thyroid after conservative operations.
Am. J. Surg. 108 (1964) 862
29. Croyle, Ph.H., Oldroyd, J.J.:
Incidental Parathyroidectomy during thyroid surgery.
Am. Surg. 44 (1978) 559
30. Cuellos, C., Correa, P., Eisenberg, H.:
Geographic pathology of thyroid carcinoma.
Cancer (Philad.) 23 (1969) 230
31. Devine, R.M., Edis, A.J., Banks, P.M.:
Primary lymphoma of the thyroid: A review of the
Mayo-Clinic experience through 1978.
World. J. Surg. 5 (1981) 33
32. Droese, M. Kempken, K.:
Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik.
Med. Klin. 71 (1976) 229
33. Droese, M.:
Cytologische Erfassung follikulärer
Schilddrüsenkarzinome durch Feinnadelpunktion.
Med. Klin. 71 (1976) 908

34. Engelken, G., Hymmen, U., Schenk, P., Wieland, C.:
Strahlentherapie der Struma maligna.
Chirurg 47 (1976) 435
35. Filler, D. Schwemmler, K., Fenstel, H.:
Schwierigkeiten in der intraoperativen Diagnostik
und der operativen Taktik bei der Struma maligna.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61 (1977) 336
36. Fisher, E.R., Kim, W.S.:
Primary clear cell thyroid carcinoma with squamous
features.
Cancer 39 (1977) 2497
37. Fletcher, D.R.:
Medullary carcinoma of thyroid and
phaeochromocytoma.
J. of the Royal Society of Medicine 71 (1978) 289
38. Foster Jr., R.S.:
Morbidity and mortality after thyroidectomy.
Surgery, Gynecology & obstetrics Vol 146 (1978) 423
39. Frank, J.:
Schilddrüsenoperationen.
Ergebnisse und Erfahrungen an einem kleinen
Krankengut
Fortschr. Med. 98 Jg. (1980) Nr. 12, 424
40. Frank, Th.:
Ultraschall in der Schilddrüsendiagnostik
Röntgen-Bl. 33 (1980) 386

41. Franssila, K.:
Value of histologic classification of thyroid cancer.
Acta path. microbiol. scand. Section A, Suppl. 225
(1971) 1

42. Freitas, J.E., Sisson, J.C., Freier, D.T.,
Thompson, N.W.:
Men type IIa syndrome: Dilemmas in modern
management.
Seminars in Nuclear Medicine, Vol. 8 (1978) 73

43. Fukunaga, F.H., Yatani, R.:
Geographic pathology of occult thyroid carcinomas.
Cancer 36 (1975) 1095

44. Galvan, G., Pohl, G.B.:
Feinnadelpunktion und cytologische Auswertung von
2523 kalten Strumaknoten.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2107

45. Glanzmann, Ch., Horst, W., Lütolf, U.M.:
Therapie und Prognose der Struma maligna.
Therapiewoche 27 (1977) 59

46. Glanzmann, Ch., Horst, W.:
Behandlung und Prognose des follikulären und
papillären Schilddrüsencarcinoms.
Strahlentherapie 155 (1979) 515

47. Genssenjäger, E.:
Zur chirurgischen Therapie der differenzierten
Schilddrüsencarcinome.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 749

48. Georgii, A.:
Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61 (1977) 191
49. Heberer, G.:
Reinterventionen beim Schilddrüsenmalignom.
Langenbecks Arch. Chir. 342 (1976) 207
50. Hedinger, Chr. (Hrsg.):
Thyroid cancer. UICC Monograph Series,
Vol. 12, Berlin-Heidelberg-New York:
Springer 1969
51. Hedinger, Chr.:
Histological typing of thyroid tumors.
In: International histological classification of
tumors.
No. 11 WHO-Genf (1974)
52. Hedinger, Chr.:
Klassifizierung der Schilddrüsentumoren.
Schweiz. med. Wschr. 105 (1975) 997
53. Heinze, H.G., Scriba, P.C.:
Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik.
Chirurg 47 (1976) 422
54. Heinze, H.G.:
Regeln zur Therapie von Schilddrüsenkarzinomen.
Internistische Welt 10 (1978) 320
55. Heinze, H.G.:
Primäre und sekundäre Diagnostik bei
Schilddrüsenkarzinomen.
Nukl. med. 2 (1979) 102

56. Herfarth, Ch.:
Chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms.
Therapiewoche 27 (1977) 47
57. Hirabayashi, R.N., Lindsay, S.:
Carcinoma of the thyroid gland, a statistical study
of 390 patients.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 21 (1961) 1596
58. Hockauf, H., Sailer, R.:
Zur Problematik postoperativer Recurrensparesen.
Laryng. Rhinol. 59 (1980) 250
59. Hoff, H.-G., Reinwein, D.:
Schilddrüsenkarzinom: Internistische Nachbehandlung
nach Operation und Strahlentherapie.
Münch. med. Wschr. 123 (1981) 1365
60. Horn, K.:
Der solitäre Schilddrüsenknoten.
ZFA. 53 (1977) 1451
61. Horst, W., Petersen, I., Zuckschwerdt, L.:
Chirurgie und Radiologie in der Behandlung von
Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Klin. 54 (1959) 549
62. Hübner, M., Muwzinger, H., Papke, H.:
Prinzipien der Hormonsubstitution bei
thyreoidektomierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten.
Radiologie 15 (1975) 245

63. Hühwels, G.:
Sonographische Diagnostik der Schilddrüse.
In: Sonographische Diagnostik innerer Erkrankungen.
Hrsg. von: Kremer, H., Urban und Schwarzenberg
München 1982
64. Ito, J., Noguchi, Sh., Murakami, N., Noguchi, A.:
Factors affecting the prognosis of patients with
carcinoma of the thyroid surgery.
Gynecology & obstetrics Vol. 150 (1980) 539
65. Iwanaga, T., Koyama, H., Uchiyama, S., Takahashi,
Y., Nakano, Sh., Itoh, T., Horai, T., Wada, A.,
Tateishi, R.:
Production of several substances by medullary
carcinoma of the thyroid.
Cancer 41 (1978) 1106
66. Johannessen, J.V., Sobrinho-Simoes, M., Lindmo, T.,
Tangen, K.O., Kaalhus, O., Brennbord, I.O.:
Anomalous papillary carcinoma of the thyroid.
Cancer 51 (1983) 1462
67. Jung, J.:
Die cytologische Untersuchung bei
Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 28 (1978) 5086
68. Junginger, Th., Finsterer, H., Pichlmaier, H.:
Die Punktionsdiagnostik von
Schilddrüsenerkrankungen.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 306

69. Kampshoff, E., Birk, J.:
Kontrolle und Nachbehandlung operierter
Struma-maligna-Patienten.
Therapiewoche 27 (1977) 78
70. Keminger, K.:
Operationstaktisches Vorgehen bei malignen
Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 29 (1979) 3476
71. Keusch, G., Binswanger, U., Dambacher, M.A.,
Fischer, J.A.:
Ectopic ACTH syndrome and medullary thyroid
carcinoma.
Acta Endocrinologica 86 (1977) 306
72. Kiffner, E., Beitingner, M., Löhrs, U., Spelsberg,
F.:
Das medulläre Schilddrüsencarcinom.
Med. Klin. 72 (1977) 2115
73. Kind, H.P.:
Die Häufigkeit der Struma maligna im Sektions- und
Operationsgut des Pathologischen Institutes der
Universität Zürich von 1900 bis Mitte 1964.
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 560
74. Kirstaedter, H.-J., Engel, W., Gehrman, C.:
Cytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 462
75. Kirstaedter, H.-J.:
Cytologische Untersuchungen bei
Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 28 (1978) 5078

76. Kodama, T., Fujino, M., Endo, Y., Obara, T.,
Fujimoto, Y., Oda, T., Wada, T.:
Identification of carcinoembryonic antigen in the
C-cell of the normal thyroid.
Cancer (Philad.) 45 (1980) 98

77. Konrad, H.R., Canalis, R.F.:
Lethal thyroid carcinoma.
Arch. Otolaryngol. Vol. 104 (1978) 454

78. Kratz, R.C.:
Vocal cord paralysis and thyroid surgery.
Ann. Otol. 87 (1978) 383

79. Krisch, K., Depisch, D., Jakesz, R., Keminger, K.:
Carcinome der Schilddrüse. Eine
klinisch-pathologische Studie.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61 (1977) 265

80. Kruse, E.:
Phoniatische Behandlungsmöglichkeiten bei
Stimmlippenlähmungen in Paramedianstellung nach
Strumektomie.
Laryng. Rhinol. 57 (1978) 26

81. Lamoureux, J.:
An unusual concentration of radiopertechnetate in a
patient with thyroid cancer.
Am. J. Röntgenol. 121 (1974) 714

82. Lang, W., Georgii, A., Atay, Z.:
Differentialdiagnose zwischen atypischem Adenom und
follikulärem Carcinom der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol., 61 (1977) 275

83. Lang, W., Atay, Z., Georgii, A.:
Die cytologische Unterscheidung follikulärer Tumoren in der Schilddrüse.
Virchows Arch. A. Path. Anat. und Histol. 378 (1978) 199
84. Lietz, H. Böcker, W.:
Schilddrüse.
Sonderdruck aus: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 14 Pathologie der endokrinen Organe.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1981)
85. Lips, C.J.M., Minder, W.H., Leo, J.R., Alleman, A. Hackeng, W.H.L.:
Evidence of multicentric origin of the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 A (Sipple's Syndrome) in a large family in the Netherlands.
The Am. J. of Surg. Vol. 64 (1978) 569
86. Löhrs, U.:
Die pathologische Anatomie der Struma maligna.
Chirurg 47 (1976) 413
87. Löhrs, U., Permanetter, W., Spelsberg, F., Beiting, M.:
Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinom-Formen in einem Struma-Endemiegebiet.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61 (1977) 268
88. Löwhagen, T., Willems, J.-S., Lindell, G., Sundblad, R., Grauberg, P.-O.:
Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer.
World J. Surg. 5 (1981) 61

89. Lynn, J., Gamvros, O., Taylor, S.:
Medullary carcinoma of the thyroid.
World J. Surg. 5 (1981) 27

90. Maisèy, M.N.:
Methods of investigation in the diagnosis of
thyroid cancer.
World J. Surg. 5 (1981) 49

91. Mazzaferri, E.L., Young, R.L.:
Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up
report of the impact of therapy in 576 patients.
The Am. J. of Med. 70 (1981) 511

92. Meissner, W.A., Warren, S.:
Tumors of the thyroid gland.
Armed Forces Institute of Pathology Washington
(1969)

93. Müller, H.-A.:
Erscheinungsbild und Differentialdiagnose
epithelialer Schilddrüsentumoren in der
Feinnadelbiopsie. Vergleichende cytologische und
histologische Untersuchungen.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61 (1977) 286

94. Nataf, B.M.:
Experimental research on thyroid cancer.
Am. Radiol. (Paris) 20 (1977) 703

95. Neracher, H., Hedinger, Chr.:
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der
Nomenklatur der WHO 1974.
Schweiz. Med. Wschr. 105 (1975) 1000

96. Nievergelt, J., Wahl, R., Röher, H.D.:
Carcinome in der Rezidivstruma.
Therapiewoche 29 (1979) 3504
97. Obara, T., Fujimoto, Y., Oka, A., Fukumitsu, M.,
Abe, K., Yamaguchi, K., Wada, T.:
Medullary thyroid carcinoma and pheocromocytoma
acompanied with nodular hyperplasia in multiple
endocrine neoplasia type 2.
Jpn. J. Surg. 7 (1977) 235
98. Pedio, G., Nadig, J., Hedinger, Chr.:
Die Bedeutung der Feinnadelpunktion bei der
Abklärung von Schilddrüsenmalignomen.
Schweiz. Med. Wschr. 107 (1977) 1928
99. Peitsch, H.W., Becker, H.D.:
Therapie und Prognose der Schilddrüsenkarzinome.
Therapiewoche 29 (1979) 3492
100. Pfannenstiel, P.:
Stellenwert der Schilddrüsenzytologie bei der
Indikationsstellung zur Operation.
Langenbecks Arch. Chir. 349 (1976) 123
101. Pfannenstiel, P.:
Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse.
Med. Welt Bd. 27, Heft 44 (1976) 2119
102. Pfannenstiel, P.:
Der kalte Knoten der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1323

103. Pfannenstiel, P.:
Diagnostik von Schilddrüsen-Erkrankungen.
Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach (1979)
104. Pfannenstiel, P.:
Diagnostik des szintigraphisch kalten
Schilddrüsenknotens.
Therapiewoche 29 (1979) 3438
105. Pfannenstiel, P.:
Schilddrüsenkarzinom: Diagnose und
Differentialdiagnose.
Münch. Med. Wschr. 123 (1981) 1350
106. Pfannenstiel, P.:
Therapie von Schilddrüsen-Erkrankungen.
Grosse Verlag Berlin (1982)
107. Pfannenstiel, P., Maier, R., Hirsch, H.:
Möglichkeiten der Sonographie in der
Schilddrüsendiagnostik.
Med. Klin. 78 (1983) 301
108. Pichlmaier, H.:
Behandlung der postoperativen Komplikationen nach
Schilddrüsenoperation.
Langenbecks Arch. Chir. 349 (1979) 139
109. Pörtner, J., Ungeheuer, E.:
Zur Diagnose und Therapie von
Schilddrüsen-Erkrankungen.
Med. Klin. 62 (1967) 481

110. Rasmusson, B.:
Carcinoma of the thyroid.
A survey of 227 cases.
Acta Radiologica Vol 17 (1978) 177
111. Raue, F., Schmidt-Gayk, H., Ziegler, R.:
Tumormarker beim C-Zell-Carcinom.
DMW, 108 Jg. Nr. 8 (1983) 283
112. Raue, F., Stahmer, E., Ziegler, R.:
Struma maligna - Frühdiagnose ermöglicht
erfolgreiche Therapie.
Klinikarzt 12 (1983) 269
113. Reiners, Ch., Börner, W.:
Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des
Schilddrüsenmalignoms.
Nukl.med. 3 (1980) 193
114. Reinwein, D.:
Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse.
Med. Welt, Bd. 27, Heft 48 (1976) 2315
115. Riccabona, G.:
Palliativeingriffe bei Schilddrüsenmalignomen.
ZFA 53 (1977) 1667
116. Röttinger, E.M.:
Kontroverse Diagnostik und Therapie der
Schilddrüsenkarzinome.
Münch. med. Wschr. 123 (1981) 1349

117. Rossi, R.L., Cady, B., Meissner, W.A., Wool, M.S.,
Sedgwick, C.E., Werber, J.:
Nonfamilial medullary thyroid carcinoma.
The Am. J. of Surg. Vol. 139 (1980) 554
118. Rothmund, M.:
Schilddrüsenkarzinom: Chirurgische Therapie.
Münch. med. Wschr. 123 (1981) 1360
119. Russel, W.O., Ibanez, M.L., Clark, R.L., White,
E.C.:
Thyroid carcinoma.
Cancer 16 (1963) 1425
120. Russel, W.O., Ibanez, M.L., Clark, R.L., Hill, C.S.
Jr., White, E.C.:
Follicular (organoid) carcinoma of the thyroid
gland.
In: Hedinger, C.E. (Ed.): Thyroid cancer. UICC
monograph series.
Vol. 12, Springer: Berlin - Heidelberg - New York
(1969)
121. Sack, H.:
Schilddrüsenkarzinom: Die perkutane
Strahlenbehandlung.
Münch. Med. Wschr. 123 (1981) 1357
122. Schäfer, A., Raue, F., Minne, H., Ziegler, R.:
Diagnostik und Therapie des
Calcitonin-produzierenden medullären
Schilddrüsenkarzinoms.
Therapiewoche 29 (1979) 3510

123. Schumann, J., Hauk, H., Leonhardi, B.:
Das medulläre (C-Zellen-) Carcinom der Schilddrüse.
Ein therapeutisches Dilemma.
Chirurg 48 (1977) 666
124. Schumann, J.:
Therapeutische Grenzsituation beim papillären
Schilddrüsenkarzinom.
Dtsch. med. Wschr., 102 (1977) 1324
125. Seif, R.M., Kite, C.J. und Berry, R.E.:
Carcinoma of the thyroid in a general hospital.
The Am. J. of Surg. 140 (1980) 320
126. Silliphant, W.M., Klinck, G.H., Levitin, M.S.:
Thyroid carcinoma and death.
Cancer 17 (1964) 514
127. Spelsberg, F., Günther, B., Heberer, G.:
Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung
der Struma maligna.
Chirurg 47 (1976) 429
128. Spelsberg, F.:
Zur Epithelkörperchenerhaltung bei Thyreoidektomie
wegen Struma maligna.
Therapiewoche 29 (1979) 3499
129. Staunton, M.D., Greening, W.P.:
Clinical diagnosis of thyroid cancer.
Brit. Med. J. 1 (1973) 532

130. Strötges, M.W.:
Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms aus
Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des
Schilddrüsenkarzinoms.
Schattauer, Stuttgart, New York (1982)
131. Thalmann, A.:
Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner
Pathologischen Institut von 1910 bis 1950 und ihre
Beziehung zur Jodsalzprophylaxe des endemischen
Kropfes.
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954) 473
132. Taylor, S.:
Progress in the treatment of thyroid cancer
- Introduction.
World J. Surg. 5 (1981) 1
133. Tollefsen, R.H., DeCosse, J.J., Hutter, R.V.P.:
Papillary carcinoma of the thyroid.
Cancer 17 (1964) 1035
134. Tubiana, M.:
Symposium on thyroid cancer. Conclusions.
Am. Radiol. (Paris) 20 (1977) 861
135. Tubiana, M.:
External radiotherapy and radioiodine in the
treatment of thyroid cancer.
World J. Surg. 5 (1981) 75
136. Turner, J.W., Spencer, R.P.:
Thyroid carcinoma presenting as a pertechnetate
"hot" nodule, but without ^{131}I uptake: Case report
J. Nucl. Med. 1 (1976) 22

137. Ungeheuer, E., Berkhoff, M., Becker, H.:
Schilddrüsenerkrankungen. Chirurgische Therapie und
postoperative Komplikationen.
DIA 1 (1981) 4
138. Wacha, H., Ungeheuer, E., Berner, H.:
Zur Prognose der Struma maligna.
Med. Klin. 73 (1978) 621
139. Wahl, R., Nievergelt, J., Röher, H.D., Oellers, B.:
Radikale Thyreoidektomie wegen maligner
Schilddrüsentumoren.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 13
140. Walthard, B.:
The influence of the iodine prophylaxis of goitre
on the frequency of cancer of the thyroid gland and
on its structure.
In: Advances in thyroid research.
Ed. R. Pitt-Rivers, pp. 350
New York: Pergamon Press (1961)
141. Walthard, B.:
Der Gestaltwandel der Struma maligna mit Bezug auf
die Jodsalzprophylaxe des Kropfes.
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 809
142. Wegelin, C.:
Die Schilddrüse.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie.
Hrsg.: Henke, F., Lubarsch, O.
Bd. VIII, Berlin, Springer 1926

143. Weinheimer, B.:
Hrsgb. von: Scriba, P.C., Rudorff, K.-H.:
Schilddrüse 81
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1982)
144. White, I.L.:
Place of total thyroidektomy in rhinolaryngologists
surgical treatment of thyroid disease.
The Laryngoscope 88 (1978) 233
145. Wildmeister, W.:
Cytodiagnostik der Schilddrüse
Stuttgart-New York: Schattauer (1977) 34
146. Wilson, S.M., Platz, Ch., Block, G.M.
Thyroid cancer after irradiation. Characteristics
and treatment.
Arch. Surg. 100 (1970) 330
147. Winship, T., Rosvoll, R.V.:
Childhood thyroid carcinoma
Cancer 14 (1961) 734
148. Wohlenberg, H.:
Stellenwert der Feinnadelbiopsie in der
Schilddrüsendiagnostik.
Therapiewoche 27 (1977) 4669
149. Woolner, L.B., Beahrs, O.H., Black, B.M.,
McConahey, W.M., Keating, F.R. jr.:
Classification and prognosis of thyroid carcinoma:
A study of 885 cases observed in a thirty-year
period.
Am. J. Surg. 102 (1961) 354

150. Woolner, L.B.:
Thyroid carcinoma: Pathologic classification with
data on prognosis.
Sem. Nucl. Med. 1 (1971) 481
151. Ziegler, H., Leitz, K.H., Atay, Z., Zeidler, U.:
Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen
Schilddrüsenpunktionen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1972)
195
152. Zuckschwerdt, L., Bay, V., Franke, H.D., Montz, R.,
Schneider, C.:
Die maligne Struma.
Chirurg 39 (1968) 163

9. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. R. Häring danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. G. Görtz, der mir in allen Phasen meiner Arbeit hilfreich zur Seite stand und mir mit großer Geduld viele wertvolle Anregungen gab.

Danken möchte ich ebenso Herrn Prof. Dr. med. U. Groß für die unermüdliche Hilfe bei der Zusammenstellung der histologischen Diagnosen und für die Überlassung der histologischen Schnitte.

Für die stets hochinteressanten Diskussionen über die Schilddrüsencarcinome danke ich recht herzlich Herrn Dr. med. S. Ahuja.

LEBENS LAUF

Am 11.8.1955 wurde ich, Katrin Kaufmann, als Tochter der Eheleute Dr. med. Alfred und Marianne Kaufmann, geb. Heidenfelder, in Potsdam/Brandenburg geboren.

Nach der Reifeprüfung 1975 am Wilhelm-Gymnasium in Hamburg begann ich im Sommersemester 76 das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin.

Im März 1978 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Nach Absolvierung des Praktischen Jahres am Klinikum Steglitz sowie am Krankenhaus am Urban legte ich im November 1982 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Februar 1983 arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin in der Radiologischen Abteilung des Klinikum Steglitz.

